

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

CT/JPCO/06376

19.09.00

JP00/6376

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 9月20日

REC'D 06 NOV 2000

WIPO

PCT

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第266278号

出 願 人

Applicant (s):

武田薬品工業株式会社

4  
PRIORITY

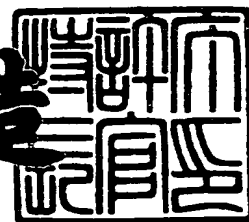
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月20日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3085385

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 A99200  
 【提出日】 平成11年 9月20日  
 【あて先】 特許庁長官 殿  
 【国際特許分類】 A61K 31/16

C07D 15/16

【発明の名称】 MCH拮抗剤  
 【請求項の数】 16

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県川西市丸山台2丁目2番地40

【氏名】 加藤 金芳

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田春日ハイツ7  
 02号

【氏名】 森 正明

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大字谷田部1077番地50

【氏名】 鈴木 伸宏

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代3丁目12番地1 武田薬品松代レ  
 ジデンス605号

【氏名】 下村 行生

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園スクエアB棟  
 305号

【氏名】 竹河 志郎

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100073955

【弁理士】

【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【ブルーフの要否】 要

1/10

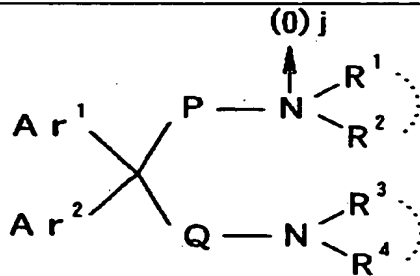
【書類名】明細書

【発明の名称】MCH拮抗剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、 $Ar^1$ および $Ar^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、  
PおよびQはそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく  
置換基を有していてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、  
 $R^1$ および $R^3$ はそれぞれ(i)水素原子、(ii)アシル基または(iii)置換基を有して  
いてもよい炭化水素基を、  
 $R^2$ および $R^4$ はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル  
基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 $R^1$ と $R^2$   
あるいは $R^3$ と $R^4$ は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性も  
しくは縮合性含窒素複素環基を形成していてもよく、jは0または1を示す。〕  
で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項2】 $Ar^1$ および $Ar^2$ がそれぞれ

- (a)ハロゲン原子、
- (b) $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、
- (c)ニトロ基、
- (d)シアノ基、
- (e)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、
- (f)ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、
- (g)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、
- (h)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、

4)

(i) ヒドロキシ基、

(j) アミノ基、

(k) モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、

(l) ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、

(m)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、

(n) ホルミル基、

(o)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、

(p)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、

(q) カルボキシル基、

(r)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、

(s) カルバモイル基、

(t) モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、

(u) ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、

(v) スルホ基、

(w)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、

(x)  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、

(y) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基および

(z) 上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ基から成る群(A群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい(i)  $C_{6-14}$ アリール基または(ii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員の単環性または縮合性芳香族複素環基を、

PおよびQがそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよくオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ 脂肪族炭化水素基を

$R^1$ および $R^3$ がそれぞれ(i)水素原子、(ii)- $CO-R^a$ 、- $CONR^aR^b$ 、- $SO-R^a$ 、- $SO_2-R^a$ 、- $CONR^aR^b$ 、- $COO-R^a$ 、-( $C=S$ )O- $R^a$ または-( $C=S$ ) $NR^aR^b$ で表わされるアシル基(式中、 $R^a$ は(a)水素

原子、(b)カルボキシ基、

(c)(a)ハロゲン原子、

(b) $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、

(c)ニトロ基、

(d)シアノ基、

(e)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、

(f)ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、

(g)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、

(h)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、

(i)ヒドロキシ基、

(j)アミノ基、

(k)モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、

(l)ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、

(m) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、

(n)ホルミル基、

( ) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、

(p) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、

(q)カルボキシ基、

(r) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、

(s)カルバモイル基、

(t)モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、

(u)ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、

(v)スルホ基、

(w) $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、

(x) $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、

(y)前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい $C_6$ - $_{10}$ アリール基、

(z)前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい $C_6$ - $_{10}$ アリールオキシ基および

(zz)前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい5ないし7員複素環基から成る群(B群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい①C<sub>1-6</sub>アルキル基、②C<sub>2-6</sub>アルケニル基、③C<sub>2-6</sub>アルキニル基、④C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、⑤C<sub>6-14</sub>アリール基または⑥C<sub>7-16</sub>アラルキル基、または

- (d) (a)ハロゲン原子、
- (b) C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、
- (c) ニトロ基、
- (d) シアノ基、
- (e) (aa)ハロゲン原子、(bb) C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、(cc)ニトロ基、(dd)シアノ基、(ee)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(ff)ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、(gg)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(hh)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、(ii)ヒドロキシ基、(jj)アミノ基、(kk)モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(ll)ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(mm)C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基、(nn)ホルミル基、(oo)C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、(pp)C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基、(qq)カルボキシ基、(rr)C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基、(ss)カルバモイル基、(tt)モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、(uu)ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、(vv)スルホ基、(ww)C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、(xx)C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、(yy)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、(zz)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールオキシ基および(zzz)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい5ないし7員複素環基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、
- (f)ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、
- (g)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、
- (h)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、
- (i)ヒドロキシ基、

- (j) アミノ基、
- (k) モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、
- (l) ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、
- (m) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、
- (n) ホルミル基、

- ( )  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、
- (p)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、
- (q) カルボキシ基、
- (r)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、
- (s) カルバモイル基、
- (t) モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、
- (u) ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、
- (v) スルホ基、
- (w)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、
- (x)  $C_{1-6}$ アルキルスフィニル基、
- (y) 前記(a)ないし(x)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基および
- (z) 前記(a)ないし(x)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ基から成る群 (C群) から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員複素環基を、 $R^b$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示す) または

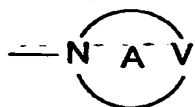
- (iii) B群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい① $C_{1-6}$ アルキル基、② $C_{2-6}$ アルケニル基、③ $C_{2-6}$ アルキニル基、④ $C_{3-6}$ シクロアルキル基、⑤ $C_{6-14}$ アリール基または⑥ $C_{7-16}$ アラルキル基を、

$R^2$ および $R^4$ がそれぞれ(i)水素原子、(ii) B群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または(iii) B群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基を示し、

$R^1$ と $R^2$ または $R^3$ と $R^4$ が隣接する窒素原子と共に

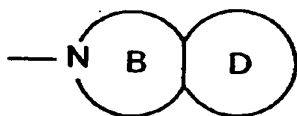


【化2】



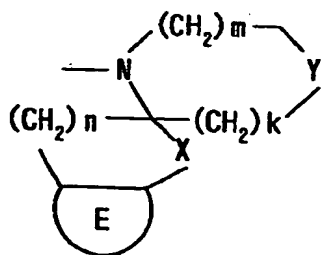
(ii) 式

【化 3】



(iii) 式

【化 4】



6

Xは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ または $-\text{CH}(\text{OH})-$ を、  
 Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{NW}^b-$  ( $\text{W}^b$ は(a)水素原子または(b)B群から選ばれる置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を、  
 $k+m$ は1ないし4の整数を、 $n$ は1ないし3の整数を示す) で表される含窒素複素環基を示す請求項1記載の剤。

【請求項3】  $\text{Ar}^1$ および $\text{Ar}^2$ がそれぞれ(i)ハロゲン原子または $\text{C}_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいフェニル基または(ii)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環である請求項1記載の剤。

【請求項4】 PおよびQがそれぞれ $\text{C}_{1-6}$ アルキレン基である請求項1記載の剤。

【請求項5】  $j$ が0である請求項1記載の剤。

【請求項6】  $\text{R}^1$ が(i)5ないし6員の含窒素複素環基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、(ii)ニトロ、アミノまたは $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニルを有していてもよい $\text{C}_{7-15}$ アラルキル基または(iii) $\text{C}_{1-6}$ アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を、

$\text{R}^2$ が(i)水素原子、(ii) $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または(iii) $\text{C}_{7-15}$ アラルキル基を示すか、あるいは、 $\text{R}^1$ が $\text{R}^2$ が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

【化5】

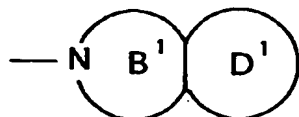


(式中、 $\text{A}^1$ 環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、 $\text{V}^1$ は式  $>\text{O}$ 、 $>\text{C}-$  ( $\text{W}^1$ )  $\text{W}^{\text{a}1}$ または $>\text{N}-\text{W}^1$  ( $\text{W}^1$ は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基および $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリール基または(c)1ないし2個の $\text{C}_{6-10}$ アリール基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を示し、 $\text{W}^{\text{a}1}$ は水素原子またはヒドロキシ基を示す) で表わさ

れる基を示す)、

(ii) 式

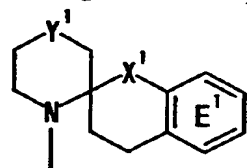
【化 6】



(式中、 $B^1$ 環はオキソ基または1ないし2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の5ないし10員環を、 $D^1$ 環は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す) または

(iii) 式

【化 7】



(式中、 $E^1$ 環は $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を、 $X^1$ は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 $Y^1$ は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す) で表される含窒素複素環基を形成し、

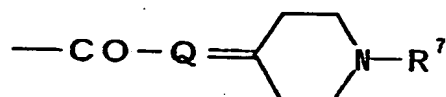
$R^3$ が(i)水素原子、(ii)式  $-CO-R^5$  ( $R^5$ は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c) $C_{1-6}$ アルキル基、(d)アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合した $C_{5-7}$ シクロアルキル基または(e)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基を示す) で表わされる基、

(iii)式  $-CO-(CH_2)_r-R^6$  ( $r^1$ は1ないし3の整数を、 $R^6$ は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-3}$ アルキレンジオキシからなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、(b) $C_{6-14}$ アリールオキシ基、(c)炭

素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 6 員の芳香族複素環基、(d)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基、(e) カルボキシル基、(f)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基、(g)  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を 1 ないし 2 個有していてもよいアミノ基または (h) ヒドロキシを有していてもよい 5 ないし 6 員の環状アミノ基を示す) で表わされる基、

(iv) 式

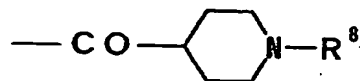
【化 8】



(Q は式  $-(\text{CH}_2)_s-$  (s は 1 ないし 3 の整数を示す) または  $-(\text{CH}_2)_t-\text{CH}=\text{CH}-$  (t は 0 ないし 2 の整数を示す) で表わされる基を、 $\text{R}^7$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基を示す) で表わされる基、

(v) 式

【化 9】



( $\text{R}^8$  は (a) 水素原子、(b)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、モルホリノおよびモノ-又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、(c)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基、(d) 式  $-\text{CO}-\text{R}^d$  ( $\text{R}^d$  はハロゲン原子を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 6 員の複素環基を示す) で表わされる基、

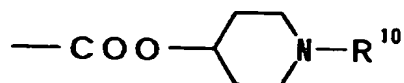
(e) 式  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{r^1}-\text{R}^e$  ( $r^1$  は 1 ないし 3 の整数を、 $\text{R}^e$  は  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 6 員の複素環基を示す) で表わされる基または (f)  $-\text{CONH}-\text{R}^f$  ( $\text{R}^f$  は  $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{6-14}$  アリール基を示す) を示す) で表わされる基、

(vi) 式  $-\text{COOR}^g$  ( $\text{R}^g$  はハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を示す)

す) で表わされる基、

(vii)式

【化 10】

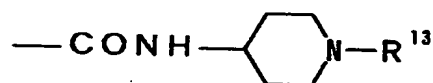


( $\text{R}^{10}$ は水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ—カルボニル基、モノ又はジ— $\text{C}_{1-6}$ アルキル—カルバモイル基、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す) で表わされる基、

(viii)式  $\text{—CONR}^{11}\text{—R}^{12}$  ( $\text{R}^{11}$ は水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を、 $\text{R}^{12}$ は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノ—又はジ— $\text{C}_{1-6}$ アルキル—アミノ、(d) $\text{C}_{1-6}$ アルキル—カルボニル、(e) $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ—カルボニル、(f) $\text{C}_{1-6}$ アルキル—カルボニルオキシ、(g)スルファモイルおよび(f)オキシ化されていてもよい5ないし6員の環状アミンから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を示す) で表わされる基、

(ix)式

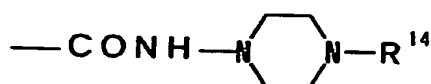
【化 11】



( $\text{R}^{13}$ は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよび $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ—カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有してもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、(c) $\text{C}_{7-15}$ アラルキル基、(d)ハロゲンおよび $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ—カルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル—カルボニル基または(e) $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ—カルボニルを有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル—カルバモイル基を示す) で表わされる基、

(x)式

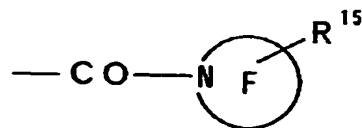
【化 12】



( $\text{R}^{14}$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または $\text{C}_{7-15}$ アラルキル基を示す) で表わされる基、

(xi)式

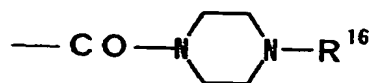
【化 13】



(F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の環状アミノ基を、 $R^{15}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基を示す) で表わされる基、

(xii)式

【化 14】



( $R^{16}$ は(a)ヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(b)ホルミル基、(c) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環カルボニル基を示す) で表わされる基、

(xiii)式  $\text{—SO}_2\text{—R}^{17}$  ( $R^{17}$ は(i)5ないし6員の含窒素環基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(ii) $C_{2-6}$ アルケニル基または(iii) $C_{1-6}$ アルキルを有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基を示す) で表わされる基、

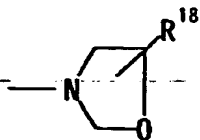
(xiv) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基、または

(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の複素環基で置換されている $C_{1-6}$ アルキル基を示し、

$R^4$ が水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示し、

あるいは $R^3$ と $R^4$ は隣接する窒素原子と共に式

【化 1 5】

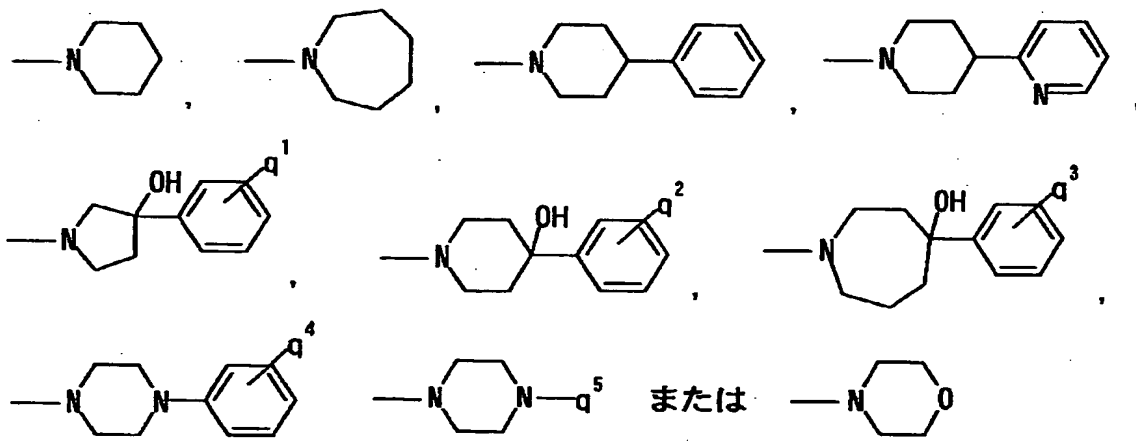


( $R^{18}$ はハロゲン原子、オキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す) で表わされる基を形成してもよい請求項 1 記載の剤。

【請求項 7】  $R^1$ が $R^2$ が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

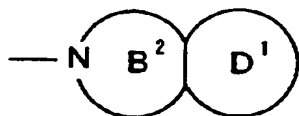
【化 1 6】



(式中、 $q^1$ はハロゲン原子を、 $q^2$ はハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を、 $q^3$ はハロゲン原子を、 $q^4$ はハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基を、 $q^5$ は 1 ないし 2 個の $C_{6-10}$ アリール基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示す)、

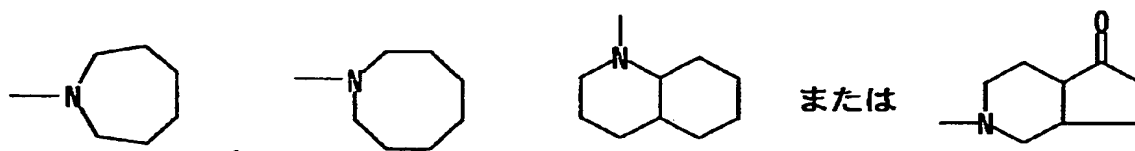
(ii) 式

【化 1 7】



(式中、 $B^2$ 環は式

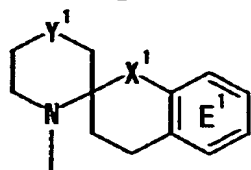
【化 18】



で表わされる環を、 $D^1$ 環は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有しているもよいベンゼン環を示す) または

(iii) 式

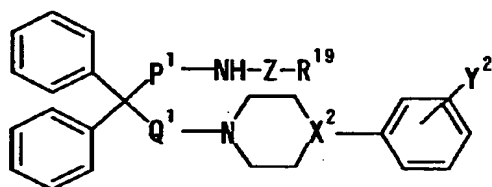
【化 19】



(式中、 $E^1$ 環は $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有しているもよいベンゼン環を、 $X^1$ は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 $Y^1$ は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す) で表される含窒素複素環基を形成する請求項1記載の剤。

【請求項8】化合物が式

【化 20】



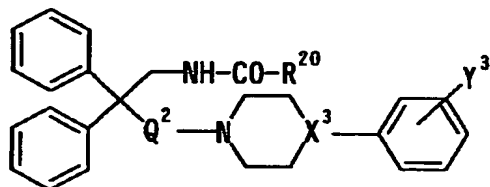
〔式中、 $R^{19}$ は(i)水素原子、(ii)カルボキシル、(iii) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、(iv)カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノおよび $C_{6-15}$ アラルキルオキシ-カルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有しているもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(v)モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基または(iv) $C_{6-14}$ アリー



ルオキシ基を、 $P^1$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を、 $Q^1$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を、 $X^2$ はCH、CH-OHまたはNを、 $Y^2$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を、ZはCO、SOまたは $SO_2$ を示す]で表わされる化合物である請求項1記載の剤。

【請求項9】化合物が式

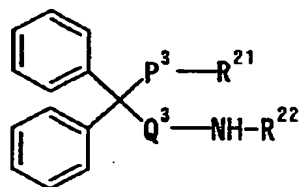
【化21】



[式中、 $R^{20}$ は(i)水素原子または(ii) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノおよび $C_{7-15}$ アラルキルオキシカルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を、 $Q^2$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を、 $X^3$ はCH、CH-OHまたはNを、 $Y^3$ は水素原子またはハロゲン原子を示す]で表わされる化合物である請求項1記載の剤。

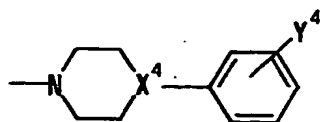
【請求項10】化合物が式

【化22】



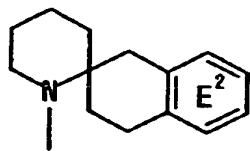
[式中、 $R^{21}$ は(i)式

【化23】



(式中、 $X^4$ はCHまたはNを、 $Y^4$ は水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す) または(ii)式

【化 24】



(式中、 $E^2$ 環は1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシを有していてもよいベンゼン環を示す)で表される含窒素複素環基を、

$R^{22}$ は(i)水素原子、(ii) $C_{7-15}$ アラルキル基、(iii)ホルミル基、(iv) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、(v) $C_{1-6}$ アルキルを有していてもよい $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基または(vi)1ないし4個の $C_{1-6}$ アルキルを有していてもよい $C_{6-14}$ アリール-スルホニル基を、 $P^3$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を、 $Q^3$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を示す]で表わされる化合物である請求項1記載の剤。

【請求項11】化合物が

1-(5-アミノ-4,4-ジフェニルペンチル)-4-フェニルピペリジン

、  
3,4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-アミノ-4,4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ピペリジン]、

1-[5-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルペンチル]-4-フェニルピペリジン、

1-[5-アミノ-4,4-ビス(4-クロロフェニル)ペンチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン、

3,4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アミノ-4,4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ピペリジン]、

3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-(7-アミノ-4,4-ジフェニルヘプチル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ピペリジン]、

4,4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩、

1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4,4-ジフェニルペンタン 2塩酸塩、

4,4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-5-(ト

シルアミノ) ペンタン、

4, 4-ジフェニル-1-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン 2塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン 2塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジフェニルメチル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン、

5-ホルミルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩、

4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-5-(ホルミルアミノ) ペンタン 2塩酸塩、

1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-5, 5-ジフェニルヘキサン 2塩酸塩、

1-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキサン 2塩酸塩、

4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-6-(トシルアミノ) ヘキサン 塩酸塩、

5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-5-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ  
シピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシシピペリジノ]-1-  
ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン  
-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)  
ペンタン、

5-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2,  
2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

7-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシシピペリジノ]-1-ホル  
ミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタン 塩酸塩、

5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシシピペリジノ]-1-ホ  
ルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)  
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(2-ピリジル)ピペリジ  
ノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩、

1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシシ  
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-アセトアセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロ  
キシシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシシピペリジノ]-2  
, 2-ジフェニルペンチル]スクシンアミド酸エチル 塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシシピペリジノ]-2  
, 2-ジフェニルペンチル]スクシンアミド酸、

1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシシピペリジノ]-2  
, 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレア、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシシピペリジノ]-2

、2-ジフェニルペンチル]メタンスルホンアミド 塩酸塩、

フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2,2-ジフェニルペンチル]カルバメート、

1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンタン 2塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2,2-ジフェニルペンチル]オキサミド酸エチル 塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2,2-ジフェニルペンチル]マロナミド酸エチル 塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2,2-ジフェニルペンチル]グルタミド酸エチル、

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩、

tert-ブチル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート、

4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチルアミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド 塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アセタミド 塩酸塩、

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベンジル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカ

ルボキサミド 塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセ  
タミド 塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメ  
チル)アミン 2塩酸塩、または

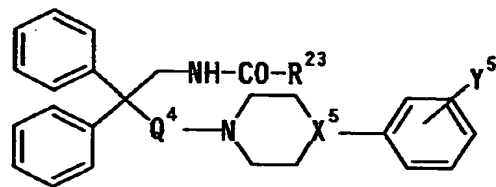
N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-メ  
チルアミン 2塩酸塩である請求項 1 記載の剤。

【請求項 1 2】メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求  
項 1 記載の剤。

【請求項 1 3】肥満症の予防・治療剤である請求項 1 記載の剤。

【請求項 1 4】式

【化 2 5】



〔式中、 $R^{23}$ は $C_{7-15}$ アラルキルオキシカルボニルアミノを有する $C_{1-6}$ アル  
キル基を、 $Q^4$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を、 $X^5$ はCH、CH-OHまたはNを、 $Y^5$   
は水素原子またはハロゲン原子を示す〕で表わされる化合物またはその塩あるい  
はプロドラッグ。

【請求項 1 5】ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペ  
ンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩。

【請求項 1 6】請求項 1 4 記載の化合物を含有してなる医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、芳香族アミン誘導体含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤、  
さらには、肥満症や摂食亢進症の予防・治療剤、情動障害や性機能障害の改善剤  
に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

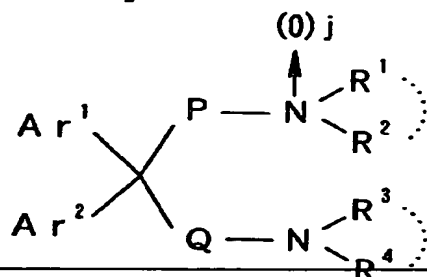
そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。

一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン(MCH)は、視床下部由来のホルモんで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー(Nature)、396巻、670頁、1998年]。これらのことから、MCH拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されているが、未だMCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

## 【0003】

特開平8-253447号公報には、性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有する式

【化 2 6】

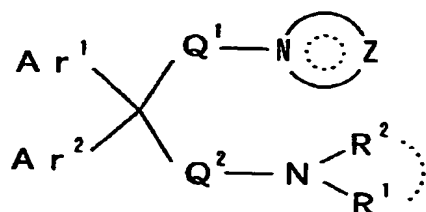


〔式中、式中、 $Ar^1$ および $Ar^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基、 $P$ および $Q$ はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよい炭素数 2 個以上の 2 価の脂肪族炭化水素基、 $R^1$ および $R^3$ はそれぞれ i)  $-CO-R$  または  $-CONH-R$  ( $R$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表されるアシル基または ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基、 $R^2$ および $R^4$ はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基、 $R^1$ と $R^2$ あるいは $R^3$ と $R^4$ は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよく、 $j$ は 0 または 1 を示す。〕で表わされる化合物またはその塩が開示されている。

【0 0 0 4】

特開平 1 0 - 8 1 6 6 5 号公報には、 $MIP-1\alpha/RANTES$ 拮抗作用を有する式

【化 2 7】

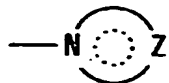


〔式中、 $Ar^1$ および $Ar^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよい 2 価の  $C_{1-6}$  脂肪族炭化水素基を、 $R^1$ は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アルキル-カルボニル基を、 $R^2$ は置換基を有していてもよい炭化水素基またはア



シル基を、あるいは $R^1$ および $R^2$ は隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、式

【化 28】



で表わされる基は置換基を有していてもよい単環性または縮合含窒素複素環を示す。】で表わされる化合物またはその塩が開示されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

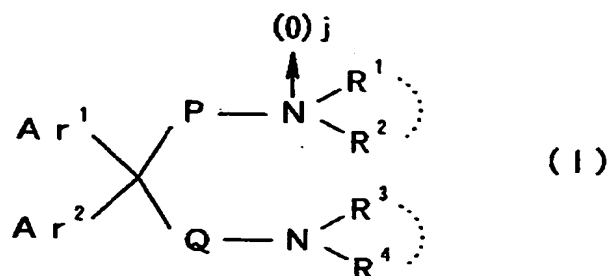
しかしながら、医薬品として十分満足できる優れたMCH拮抗作用を有する化合物は未だ見出されていない。そこで、優れたMCH拮抗作用を有する臨床上有用かつ安全な化合物の開発が待たれている。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、MCH拮抗作用を示す化合物を求めて、鋭意種々検討した結果、式

【化 29】



〔式中、 $Ar^1$ および $Ar^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、PおよびQはそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、 $R^1$ および $R^3$ はそれぞれ(i)アシル基または(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^2$ および $R^4$ はそれぞれ(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 $R^1$ と $R^2$ あるいは $R^3$ と $R^4$ は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合性含窒素複素環基を形成してい

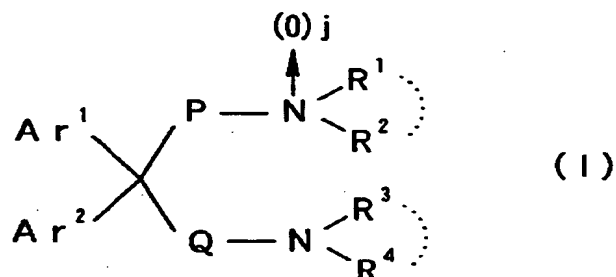
てもよく、j は 0 または 1 を示す。] で表される化合物またはその塩が、環状の置換基の有無あるいは種類に影響される事なく、予想外にも優れた MCH 拮抗作用を有し、しかも低毒性で、肥満症や摂食亢進症の予防・治療剤、情動障害や性功能障害の改善剤などとして臨床上有用であることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

【0007】

すなわち、本発明は、

[1] 式

【化 30】



[式中、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を、  
P および Q はそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよく置換基を有していてもよび 2 価の脂肪族炭化水素基を、  
 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) アシル基または (iii) 置換基を有していてもよい炭化水素基を、  
 $R^2$  および  $R^4$  はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよいアルキル基または (iii) 置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを示し、 $R^1$  と  $R^2$  あるいは  $R^3$  と  $R^4$  は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合性含窒素複素環基を形成していてもよく、j は 0 または 1 を示す。] で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

[2]  $Ar^1$  および  $Ar^2$  がそれぞれ

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基、
- (c) ニトロ基、
- (d) シアノ基、

- (e)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、
  - (f)ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、
  - (g)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、
  - (h)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、
  - (i)ヒドロキシ基、
- 
- (j)アミノ基、
  - (k)モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、
  - (l)ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、
  - (m) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、
  - (n)ホルミル基、
  - (o) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、
  - (p) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、
  - (q)カルボキシ基、
  - (r) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、
  - (s)カルバモイル基、
  - (t)モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、
  - (u)ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、
  - (v)スルホ基、
  - (w) $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、
  - (x) $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、
  - (y)上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基および
  - (z)上記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ基から成る群(A群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい(i) $C_{6-14}$ アリール基または(ii)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員の単環性または縮合性芳香族複素環基を、

PおよびQがそれぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよくオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ 脂肪族炭化水素基を

$R^1$ および $R^3$ がそれぞれ(i)水素原子、(ii) $-\text{CO}-R^a$ 、 $-\text{CONR}^aR^b$ 、 $-\text{SO}-R^a$ 、 $-\text{SO}_2-R^a$ 、 $-\text{CONR}^aR^b$ 、 $-\text{COO}-R^a$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{O}-R^a$ または $-(\text{C}=\text{S})\text{NR}^aR^b$ で表わされるアシル基（式中、 $R^a$ は（a）水素原子、（b）カルボキシ基、

- 
- (c) (a)ハロゲン原子、
  - (b) $\text{C}_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、
  - (c)ニトロ基、
  - (d)シアノ基、
  - (e)ハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、
  - (f)ハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル基、
  - (g)ハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、
  - (h)ハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、
  - (i)ヒドロキシ基、
  - (j)アミノ基、
  - (k)モノ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、
  - (l)ジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ基、
  - (m) $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、
  - (n)ホルミル基、
  - (o) $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、
  - (p) $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、
  - (q)カルボキシ基、
  - (r) $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、
  - (s)カルバモイル基、
  - (t)モノ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、
  - (u)ジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、
  - (v)スルホ基、
  - (w) $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニル基、
  - (x) $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、

(y)前記(a)ないし(x)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、

(z)前記(a)ないし(x)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ基および

(zz)前記(a)ないし(x)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい 5

ないし 7 員複素環基から成る群 (B 群) から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい①  $C_{1-6}$  アルキル基、②  $C_{2-6}$  アルケニル基、③  $C_{2-6}$  アルキニル基、④  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、⑤  $C_{6-14}$  アリール基または⑥  $C_{7-16}$  アラルキル基、または

(d) (a)ハロゲン原子、

(b)  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基、

(c) ニトロ基、

(d) シアノ基、

(e) (aa)ハロゲン原子、(bb)  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基、(cc)ニトロ基、(dd)シアノ基、(ee)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、(ff)ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、(gg)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、(hh)ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、(ii)ヒドロキシ基、(jj)アミノ基、(kk)モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、(ll)ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、(mm)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基、(nn)ホルミル基、(oo)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基、(pp)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基、(qq)カルボキシル基、(rr)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基、(ss)カルバモイル基、(tt)モノ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、(uu)ジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、(vv)スルホ基、(ww)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、(xx)  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、(yy)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、(zz)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ基および(zzz)前記(aa)ないし(xx)から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員複素環基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(f)ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、

(g)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

(h)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、

(i)ヒドロキシ基、

(j)アミノ基、

(k)モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、

(l)ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、

(m)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基、

(n)ホルミル基、

( ) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、

(p)C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基、

(q)カルボキシ基、

(r)C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基、

(s)カルバモイル基、

(t)モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、

(u)ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、

(v)スルホ基、

(w)C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、

(x)C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、

(y)前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基および

(z)前記(a)ないし(x)から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールオキシ基から成る群(C群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を、R<sup>b</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す)または

(iii) B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい①C<sub>1-6</sub>アルキル基、②C<sub>2-6</sub>アルケニル基、③C<sub>2-6</sub>アルキニル基、④C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、⑤C<sub>6-14</sub>アリール基または⑥C<sub>7-16</sub>アラルキル基を、

$R^2$ および $R^4$ がそれぞれ(i)水素原子、(ii)B群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または(iii)B群から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基を示し、

$R^1$ と $R^2$ または $R^3$ と $R^4$ が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

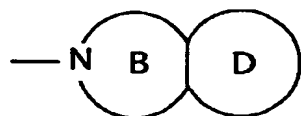
【化 3 1】



(式中、A環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、Vは式  $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C-(W)$   $W^a$ または $>N-W$ で表わされる基 (Wは(a)水素原子、(b)B群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① $C_{1-6}$ アルキル基、② $C_{2-6}$ アルケニル基、③ $C_{2-6}$ アルキニル基、④ $C_{3-6}$ シクロアルキル基、⑤ $C_{6-14}$ アリール基または⑥ $C_{7-16}$ アラルキル基または(c)A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれた1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を、 $W^a$ は水素原子またはヒドロキシ基を示す)、

(ii) 式

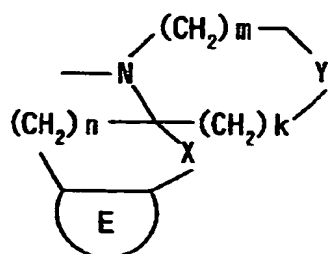
【化 3 2】



(式中、B環はオキソ基または1ないし5個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の4ないし12員環を、D環はA群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい4ないし12員芳香環を示す) または

(iii) 式

【化 3 3】



(式中、E 環は A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい 5 ないし 10 員芳香環を、

X は  $-CH_2-$ 、 $-CO-$  または  $-CH(OH)-$  を、

Y は  $-CH_2-$ 、 $-O-$  または  $-NW^b-$  ( $W^b$  は (a) 水素原子または (b) B 群から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を、

$k+m$  は 1 ないし 4 の整数を、 $n$  は 1 ないし 3 の整数を示す) で表される含窒素複素環基を示す第〔1〕項記載の剤、

〔3〕 $Ar^1$  および  $Ar^2$  がそれぞれ (i) ハロゲン原子または  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよいフェニル基または (ii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6 員の複素環である第〔1〕項記載の剤、

〔4〕P および Q がそれぞれ  $C_{1-6}$  アルキレン基である第〔1〕項記載の剤、

〔5〕j が 0 である第〔1〕項記載の剤、

〔6〕 $R^1$  が (i) 5 ないし 6 員の含窒素複素環基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、(ii) ニトロ、アミノまたは  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルを有していてもよい  $C_{7-15}$  アラルキル基または (iii)  $C_{1-6}$  アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基を、

$R^2$  が (i) 水素原子、(ii)  $C_{1-6}$  アルキル基または (iii)  $C_{7-15}$  アラルキル基を示すか、あるいは、 $R^1$  が  $R^2$  が隣接する窒素原子と共に

(i) 式



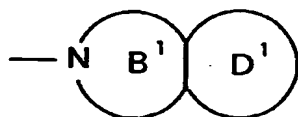
【化 3 4】



(式中、 $A^1$ 環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい4ないし8員環を、 $V^1$ は式  $>O$ 、 $>C-(W^1)W^{a1}$ または $>N-W^1$  ( $W^1$ は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基または(c)1ないし2個の $C_{6-10}$ アリール基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示し、 $W^{a1}$ は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示す)、

(ii) 式

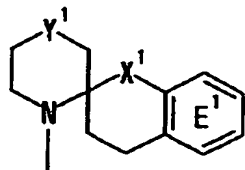
【化 3 5】



(式中、 $B^1$ 環はオキソ基または1ないし2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の5ないし10員環を、 $D^1$ 環は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す)または

(iii) 式

【化 3 6】



(式中、 $E^1$ 環は $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン

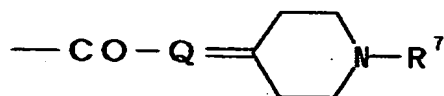
環を、 $X^1$ は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{CO}-$ を、 $Y^1$ は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{O}-$ を示す)で表される含窒素複素環基を形成し、

$R^3$ が(i)水素原子、(ii)式  $-\text{CO}-R^5$  ( $R^5$ は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c) $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、(d)アルコキシを有していてもよく、ベンゼン環と縮合した $\text{C}_{5-7}$ シクロアルキル基または(e)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基を示す)で表わされる基、

(iii)式  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{r^1}-R^6$  ( $r^1$ は1ないし3の整数を、 $R^6$ は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル、ニトロ、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシおよび $\text{C}_{1-3}$ アルキレンジオキシからなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリール基、(b) $\text{C}_{6-14}$ アリールオキシ基、(c)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基、(d) $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、(e)カルボキシル基、(f) $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、(g) $\text{C}_{1-6}$ アルキルおよび $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニルから成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ基または(h)ヒドロキシを有していてもよい5ないし6員の環状アミノ基を示す)で表わされる基、

(iv)式

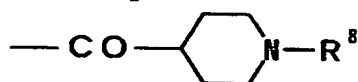
【化37】



( $\text{Q}$ は式 $-(\text{CH}_2)_s-$  ( $s$ は1ないし3の整数を示す) または $-(\text{CH}_2)_t-\text{CH}=\text{C}_6\text{H}_{10}$  ( $t$ は0ないし2の整数を示す)で表わされる基を、 $\text{R}^7$ は水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基を示す)で表わされる基、

(v)式

【化38】



( $\text{R}^8$ は(a)水素原子、(b) $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モルホリノおよびモノ

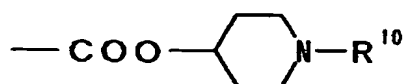
—又はジ—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(c)C<sub>1-6</sub>アルコキシ—カルボニル基、(d)式 —CO—R<sup>d</sup> (R<sup>d</sup>はハロゲン原子を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す) で表わされる基、

(e)式 —CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>r<sup>1</sup></sub>—R<sup>e</sup> (r<sup>1</sup>は1ないし3の整数を、R<sup>e</sup>はC<sub>1-6</sub>アルコキシ—カルボニル基または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基を示す) で表わされる基または(f)—CONH—R<sup>f</sup> (R<sup>f</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>6-14</sub>アリール基を示す) を示す) で表わされる基、

(vi)式 —COOR<sup>g</sup> (R<sup>g</sup>はハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す) で表わされる基、

(vii)式

【化39】

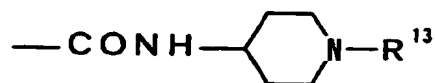


(R<sup>10</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ—カルボニル基、モノ又はジ—C<sub>1-6</sub>アルキル—カルバモイル基、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す) で表わされる基、

(viii)式 —CONR<sup>11</sup>—R<sup>12</sup> (R<sup>11</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を、R<sup>12</sup>は(a)ヒドロキシ、(b)アミノ、(c)モノ—又はジ—C<sub>1-6</sub>アルキル—アミノ、(d)C<sub>1-6</sub>アルキル—カルボニル、(e)C<sub>1-6</sub>アルコキシ—カルボニル、(f)C<sub>1-6</sub>アルキル—カルボニルオキシ、(g)スルファモイルおよび(f)オキシ化されていてもよい5ないし6員の環状アミンから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい、C<sub>1-6</sub>アルキル基を示す) で表わされる基、

(ix)式

【化40】

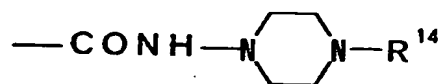


( $R^{13}$ は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(c) $C_{7-15}$ アラルキル基、(d)ハロゲンおよび $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基または(e) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基を示す)

で表わされる基、

(x)式

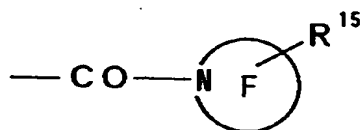
【化 4 1】



( $R^{14}$ は $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-15}$ アラルキル基を示す) で表わされる基、

(xi)式

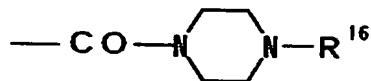
【化 4 2】



(F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の環状アミノ基を、 $R^{15}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基を示す) で表わされる基、

(xii)式

【化 4 3】



( $R^{16}$ は(a)ヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(b)ホルミル基、(c) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環カルボニル基を示す) で表わされる基、

(xiii)式  $\text{—SO}_2\text{—R}^{17}$  ( $R^{17}$ は(i)5ないし6員の含窒素環基を有していても

よい  $C_{1-6}$  アルキル基、(ii)  $C_{2-6}$  アルケニル基または (iii)  $C_{1-6}$  アルキルを有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基を示す) で表わされる基、

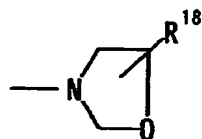
(xiv) 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい  $C_{7-16}$  アラルキル基、または

(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれた 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の複素環基で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル基を示し、

$R^4$  が水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を示し、

あるいは  $R^3$  と  $R^4$  は隣接する窒素原子と共に式

【化 4 4】

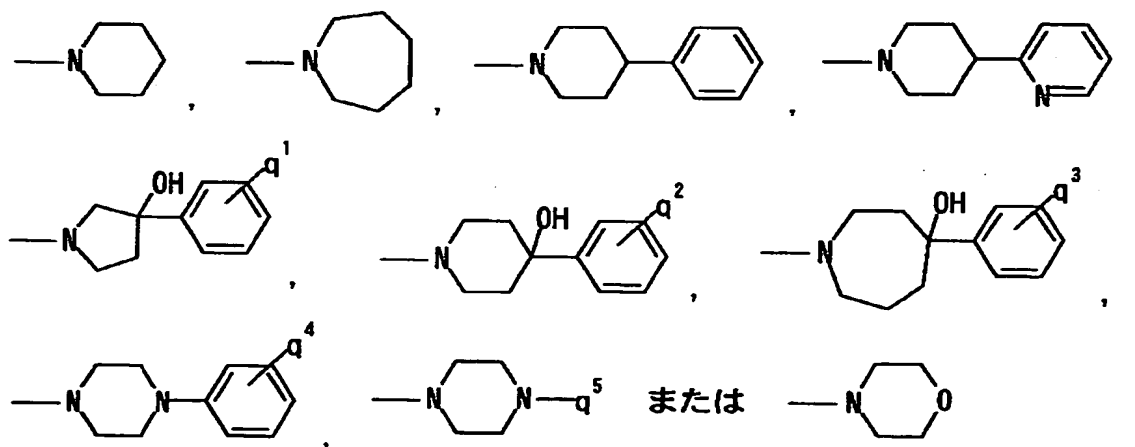


( $R^{18}$  はハロゲン原子、オキソ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基を示す) で表わされる基を形成してもよい第〔1〕項記載の剤、

〔7〕  $R^1$  が  $R^2$  が隣接する窒素原子と共に

(i) 式

【化 4 5】

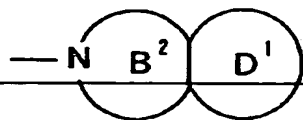


(式中、 $q^1$  はハロゲン原子を、 $q^2$  はハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基を、 $q^3$  はハロゲン原子を、 $q^4$  はハ

ロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基を、 $q^5$ は1ないし2個の $C_{6-10}$ アリール基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示す)、

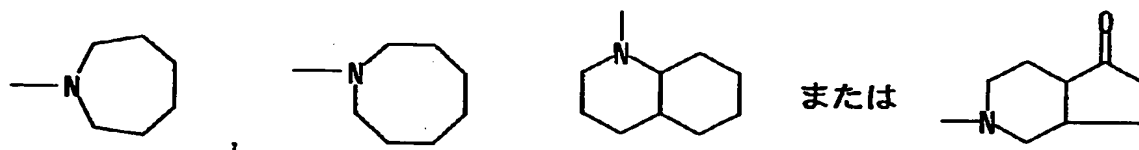
(ii) 式

【化 4 6】



(式中、 $B^2$ 環は式

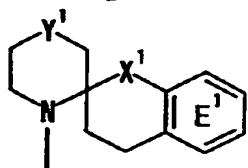
【化 4 7】



で表わされる環を、 $D^1$ 環は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す) または

(iii) 式

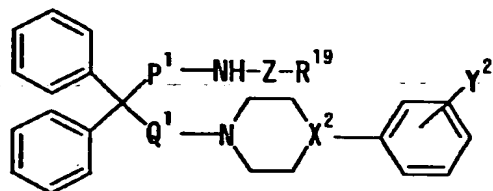
【化 4 8】



(式中、 $E^1$ 環は $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を、 $X^1$ は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 $Y^1$ は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す) で表される含窒素複素環基を形成する第〔1〕項記載の剤、

〔8〕化合物が式

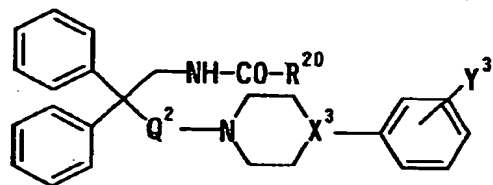
## 【化 49】



〔式中、 $R^{19}$ は(i)水素原子、(ii)カルボキシル、(iii) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、(iv)カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノおよび $C_{6-15}$ アラルキルオキシカルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(v)モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基または(iv) $C_{6-14}$ アリアルオキシ基を、 $P^1$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を、 $Q^1$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を、 $X^2$ はCH、CH-OHまたはNを、 $Y^2$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を、ZはCO、SOまたは $SO_2$ を示す〕で表わされる化合物である第〔1〕項記載の剤、

〔9〕化合物が式

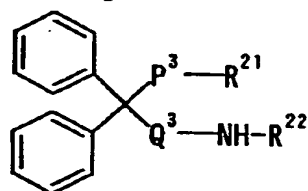
## 【化 50】



〔式中、 $R^{20}$ は(i)水素原子または(ii) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノおよび $C_{7-15}$ アラルキルオキシカルボニルアミノから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を、 $Q^2$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を、 $X^3$ はCH、CH-OHまたはNを、 $Y^3$ は水素原子またはハロゲン原子を示す〕で表わされる化合物である第〔1〕項記載の剤、

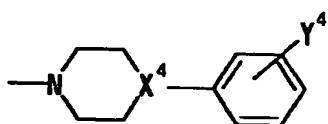
〔10〕化合物が式

【化 5 1】



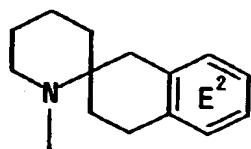
【式中、R<sup>21</sup>は(i)式

【化 5 2】



(式中、X<sup>4</sup>はCHまたはNを、Y<sup>4</sup>は水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示す) または(ii)式

【化 5 3】



(式中、E<sup>2</sup>環は1ないし3個のC<sub>1-6</sub>アルコキシを有していてもよいベンゼン環を示す) で表される含窒素複素環基を、

R<sup>22</sup>は(i)水素原子、(ii)C<sub>7-15</sub>アラルキル基、(iii)ホルミル基、(iv)C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、(v)C<sub>1-6</sub>アルキルを有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル基または(vi)1ないし4個のC<sub>1-6</sub>アルキルを有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール-スルホニル基を、P<sup>3</sup>はC<sub>1-3</sub>アルキレン基を、Q<sup>3</sup>はC<sub>1-3</sub>アルキレン基を示す] で表わされる化合物である第〔1〕項記載の剤、

〔1 1〕化合物が

1 - (5 - アミノ - 4, 4 - ジフェニルペンチル) - 4 - フェニルピペリジン

3, 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 1' - (5 - アミノ - 4, 4 - ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン - 2 (1H), 2' - ピペリジン]、

1 - [5 - アミノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニルペンチル]



-4-フェニルピペリジン、

1-[5-アミノ-4,4-ビス(4-クロロフェニル)ペンチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン、

3,4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アミノ-4,4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ピペリジン]、

3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-(7-アミノ-4,4-ジフェニルヘプチル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ピペリジン]、

4,4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩、

1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4,4-ジフェニルペンタン 2塩酸塩、

4,4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-5-(トシルアミノ)ペンタン、

4,4-ジフェニル-1-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ペンタン 2塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン 2塩酸塩、

4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン、

5-ホルミルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩、

4,4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 2塩酸塩、

1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-5,5-ジフェニルヘキサノール 2塩酸塩、

1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミル  
アミノ-4,4-ジフェニルヘキサン 塩酸塩、

4,4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-6-(トシルアミノ)  
ヘキサン 塩酸塩、

5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホル  
ミルアミノ-2,2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-ホルミル  
アミノ-2,2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-5-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)-2  
,2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]  
]-1-ホルミルアミノ-2,2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ  
ピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2,2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-  
ホルミルアミノ-2,2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

5-[4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン  
-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2,2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-2,2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)  
ペンタン、

5-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2,  
2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

7-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホル  
ミルアミノ-4,4-ジフェニルヘプタン 塩酸塩、

5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホル  
ミルアミノ-2,2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)  
ピペリジノ]-2,2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(2-ピリジル)ピペリジ

ノ] - 2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩、

1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

1-アセトアセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] スクシンアミド酸エチル 塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] スクシンアミド酸、

1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3-エチルウレア、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] メタンスルホンアミド 塩酸塩、

フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] カルバメート、

1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンタン 2塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチル 塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチル 塩酸塩、

N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチル、

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩、

tert-ブチル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート、

4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチルアミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-4-メチルベンゼ

ンスルホンアミド 塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アセタミド 塩酸塩、

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベンジル)アミン 2塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミド 塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミド 塩酸塩、

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)アミン 2塩酸塩、

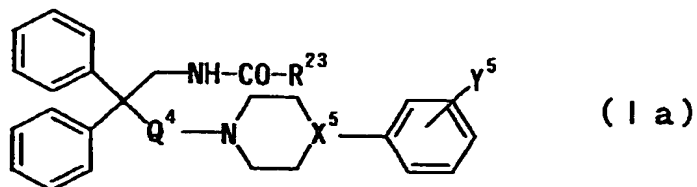
N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミン 2塩酸塩である第〔1〕項記載の剤、

〔12〕メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である第〔1〕項記載の剤、

〔13〕肥満症の予防・治療剤である第〔1〕項記載の剤、

〔14〕式

【化54】



〔式中、 $R^{23}$ は $C_{7-15}$ アラルキルオキシカルボニルアミノを有する $C_{1-6}$ アル

キル基を、 $Q^4$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を、 $X^5$ はCH、CH-OHまたはNを、 $Y^4$ は水素原子またはハロゲン原子を示す]で表わされる化合物またはその塩あるいはプロドラッグ、

[15] ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩、および

[16] 第[14]項記載の化合物を含有してなる医薬を提供する。

[0008]

$Ar^1$ および $Ar^2$ で表される「芳香族基」としては、例えば、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基などが用いられ、特に、芳香族炭化水素基が好ましい。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば、炭素数が6ないし14個の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素などが用いられ、具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インデニル、アンスリルなどの $C_{6-14}$ アリール基などが用いられ、特に、フェニル基が汎用される。

該「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる好ましくは1種または2種のヘテロ原子を1個以上（例えば1ないし4個、好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1または2個）を含む5ないし14員の単環性または縮合性（例、2環性、3環性）芳香族複素環基などが用いられる。具体的には、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、チアントレン、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、イソクロマンなどの芳香族複素環あるいはこれらの環（好ましくは、前記した単環の複素環）が1個あるいは複数個（好ましくは1または2個、さらに好ましくは1個）の芳香環（例えば、上記した芳香族炭化水素基な

ど、好ましくはベンゼン環等)と縮合して形成された縮合環から任意の水素原子を除いてできる1価の基などが用いられる。なかでも、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ〔b〕チエニル、ベンゾ〔b〕フラニル、2-チエニル、3-チエニルなどがあげられる。さらに好ましくは、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、2-キノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、2-ベンゾチアゾリルなどの炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)芳香族複素環基などが用いられ。なかでも、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジルなどの炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個(好ましくは、1個)のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基などが汎用される。

#### 【0009】

$Ar^1$ および $Ar^2$ で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル

、ブチリルなど)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなど)、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど)、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど)、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど)、 $C_{6-10}$ アリール基(例えばフェニル、ナフタレンなど)、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフタレンオキシなど)などが用いられる。さらに、 $C_{6-10}$ アリール基および $C_{6-10}$ アリールオキシ基は、それぞれハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルなどから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

これら $Ar^1$ および $Ar^2$ で表わされる「芳香族基」は、例えば、上記の中から選ばれた適切な置換基をその環上の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は同一または異なっている。

【0010】

本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、クロロメ

チル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなど)などが用いられる。

本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなど)などが用いられる。

本明細書中で用いられる用語「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど)などが用いられる。

本明細書中で用いられる「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなど)などが用いられる。

#### 【0011】

R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>で表される「炭化水素基」としては、例えば、炭化水素化合物から水素原子を1個取り除いた基を示し、例えば、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などが用いられる。具体的には、例



えば、以下のような炭素数 1 ないし 16 個の鎖状、分枝状または環状炭化水素基などが好ましい。

- a)  $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、
- b)  $C_{2-6}$  アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなど）、
- c)  $C_{2-6}$  アルキニル基（例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシルなど）、
- d)  $C_{3-6}$  シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、またシクロヘキシルは、1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例えば、メトキシなど）を有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよい、
- e)  $C_{6-14}$  アリール基（例えば、フェニル、トリル、キシリル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アンスリルなど）、特にフェニル基、
- f)  $C_{7-16}$  アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど）、特にベンジル基。

【0012】

$R^1$  および  $R^3$  で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノなど）、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ

、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなど)、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど)、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど)、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど)、 $C_{6-10}$ アリール基(例えば、フェニル、ナフタレンなど)、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフタレンオキシなど)、5ないし7員の複素環基(例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし7員の複素環を示し、具体的には、例えば1-, 2-または3-ピロリジン、2-または4-イミダゾリジン、2-, 3-または4-ピラゾリジン、1-, 2-, 3-または4-ピペリジル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリルなど)またはこれらとベンゼン環との縮合環などが用いられる。さらに、上記 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基は、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ、カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキ

ルカルバモイル、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルなどから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

該「炭化水素基」は、例えば、上記の中から適切な置換基を選び、炭化水素基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は同一または異なってもよい。

### 【0013】

$R^1$ および $R^3$ で表される「アシル基」としては、例えば、 $-CO-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO-R^a$ 、 $-SO_2-R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-COO-R^a$ 、 $-(C=S)O-R^a$ または $-(C=S)NR^aR^b$  ( $R^a$ は水素原子、カルボキシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 $R^b$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示す)などで表わされる基が用いられる。特に、 $-CO-R^a$ 、 $-CONH-R^a$ などが好ましい。

$R^a$ で表わされる「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記した $R^1$ および $R^3$ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

$R^a$ で表わされる「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれた1種または2種、好ましくは、1個ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基(例えば、1-, 2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、1-, 2-, 3-または4-ピペリジニル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニルなどの非芳香性複素環基、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニル、2-フリル、3-フリル、4-キノリル、8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-イソインドリルなどの芳香性複素環基など)などが用いられる。なかでも、1-, 2-, 3-または4-ピペリジニル、1-または2-ピペラジニルなどの非芳香性複素環基が好ましく、特に、1-または4-ピペリジニル、1-ピペラジニルなどが好適である。

該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、(i) 前記Ar

<sup>1</sup>および  $Ar^2$  で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基、(ii) 前記  $R^1$  および  $R^3$  で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、(iii) オキソ基、(iv) チオキソ基などが用いられる。

## 【0014】

$R^b$  で表される「 $C_{1-6}$ アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状または分枝状の  $C_{1-6}$ アルキル基が用いられる。

$R^2$  および  $R^4$  で表される「アルキル基」としては、例えば、炭素数 1 ないし 6 個の直鎖状または分枝状の低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが用いられる。

該「アルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記  $R^1$  および  $R^3$  で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

## 【0015】

$R^2$  および  $R^4$  で表される「アルキルカルボニル基」としては、例えば、低級アルキルカルボニル基などが用いられ、具体的には、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニルなどの  $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基などが好ましい。

該「アルキルカルボニル基」の置換基としては、例えば、前記  $R^1$  および  $R^3$  で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

## 【0016】

P および Q で表される「炭素鎖中にエーテル状の酸素または硫黄を含んでいてもよい 2 価の脂肪族炭化水素基」の「2 価の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、飽和または不飽和の脂肪族炭化水素の同一または異なった炭素原子に結合する水素原子を 1 個ずつ取り除いてできる 2 価の基などを示し、なかでも炭素数が 6 以下のものが好ましい。具体的には、

(i) アルキレン基（例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$

一、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ など)、

(ii) アルケニレン基 (例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ など)、

(iii) アルキニレン基 (例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ など) などが用いられる。好ましくは、 $\text{C}_{1-6}$ アルキレン基 (例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンなど)、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニレン基 (例えば、ビニレン、プロペニレンなど)、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニレン基 (例えば、エチニレン、プロピニレンなど) などが汎用される。さらに好ましくは $\text{C}_{2-6}$ アルキレン基である。

該「2価の脂肪族炭化水素基」は、さらに炭素鎖中にエーテル状の酸素または硫黄を含んでいてもよく、オキシ基やチオキシ基で置換されていてもよい。

具体的には、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ などが用いられる。

【0017】

$\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ 、および $\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ が隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、結合部分の窒素原子以外のヘテロ原子として、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1または2種、好ましくは1ないし3個を含んでいてもよい単環性もしくは縮合性の3ないし9員、好ましくは5ないし7員の含窒素複素環基 (例えば、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジルなど) などが用いられる。

該「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、 $\text{Ar}^1$ および $\text{Ar}^2$ が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。

【0018】

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」としては、例えば

(i)式

【化 5 5】

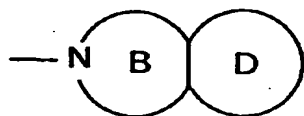


(式中、A環は1または2個のヒドロキシ基またはオキシ基で置換されていてもよい4ないし8員環；Vは式  $>O$ 、 $>C=O$ 、 $>C-(W)$   $W^a$ または $>N-W$ で表わされる基（Wは水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $W^a$ は水素原子またはヒドロキシ基を示す）を示す）で表わされる基、

【0019】

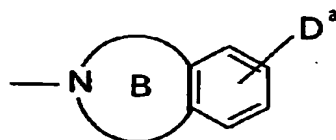
(ii)式

【化 5 6】



(式中、B環は1または2個のオキシ基で置換されていてもよい4ないし12員環を、D環は置換基を有していてもよい4ないし12員芳香環を示す）で表わされる基、好ましくは、式

【化 5 7】

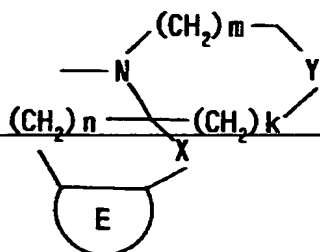


(式中、B環は1または2個のオキシ基で置換されていてもよい4ないし12員環を、 $D^a$ はハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ基、アミノ基または $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニルなど）を示す）で表わされる基、

【0020】

(iii) 式

【化5.8】



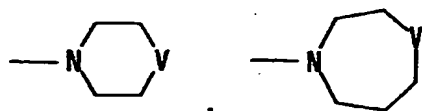
(式中、E環は置換基を有していてもよい5ないし10員芳香環を、Xは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ または $-\text{CH}(\text{OH})-$ を、Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{NW}^b$ — ( $\text{W}^b$ は水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を示す) を、 $k+m$ は1ないし4の整数を、 $n$ は1ないし3の整数を示す) で表わされる基、または

(iv) 置換基を有していてもよい含窒素芳香族複素環基などが用いられ、上記の中では、例えば (i)、(ii) または (iii) などが好ましく、さらに (i) または (iii) などが好ましい。特に (iii) が好ましい。

【0021】

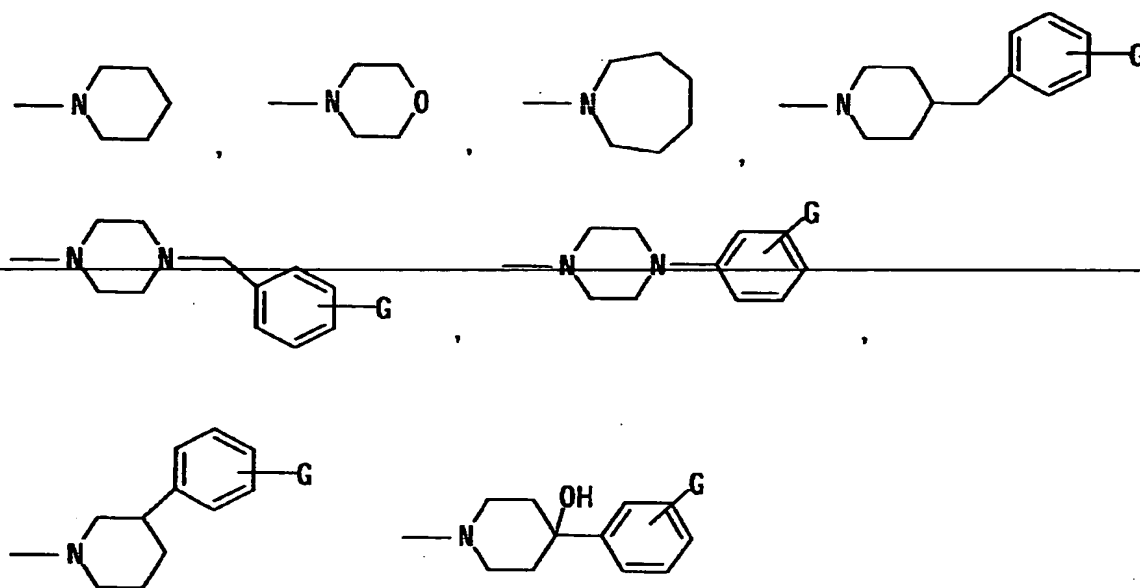
Aで表される「1または2個のヒドロキシ基またはオキソ基で置換されていてもよい4ないし8員環」としては、例えば

【化5.9】



、好ましくは、

【化60】



(Vは前記と同意義を、Gは、例えば、フッ素、塩素などのハロゲン原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどの $C_{1-6}$ アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどの $C_{1-6}$ アルコキシ基などを示す) などが汎用される。

【0022】

Wで表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記した $R^1$ および $R^3$ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものなどが用いられ、特に、 $C_{6-14}$ アリール基（例えば、フェニルなど）、 $C_{7-16}$ アラルキル基（例えば、ベンジルなど）などが好ましい。

この炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えば、前記した $R^1$ および $R^3$ で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが挙げられる。

Wで表される「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種、好ましくは1個ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）複素環基などを示す。具体的には、1-、2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリジニル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、1-、2-、3-または4-ピ



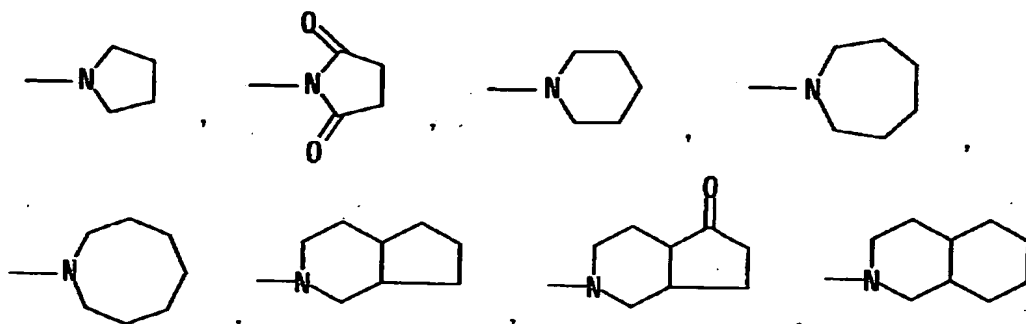
ペリジル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、4-キノリル、8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-イソインドリルなどが挙げられ、中でも芳香性のものが好ましい。特に、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基（例えば、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、4-ピリジルなど）などが汎用される。

該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記  $Ar^1$  および  $Ar^2$  で表される用語「置換基を有していてもよい芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが同様の個数用いられる。

【0023】

Bで表される「1または2個のオキソ基で置換されていてもよい4ないし12員環」としては、例えば

【化61】



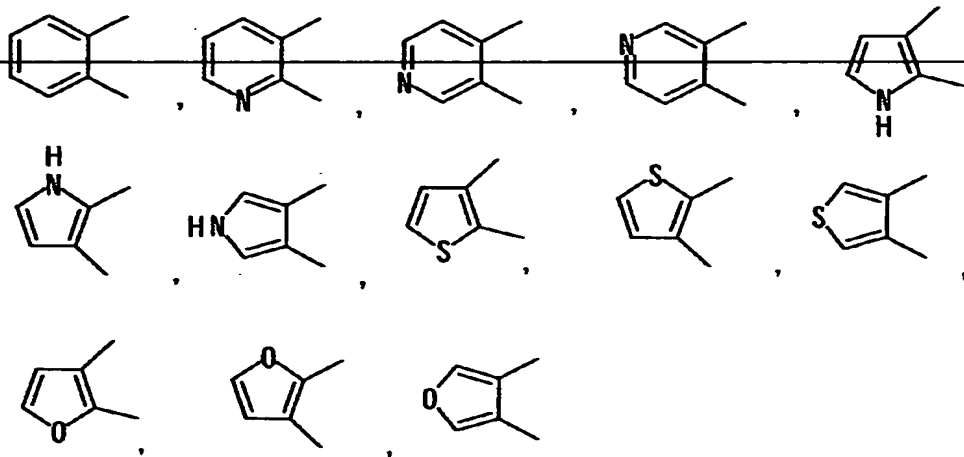
などが用いられる。

【0024】

DおよびEで表される「4ないし12員芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、4ないし12員（好ましくは、5ないし10員）の芳香族複素環（例えば、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む環、具体的には、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チオフェン、フラン

、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、イソインドール環など) などが用いられ、具体的には、

## 【化 6 2】



などが好ましい。D環としては、例えば、ベンゼン環、ピリジン環が好ましく、特にベンゼン環が汎用される。E環としては、例えばベンゼン環が好ましい。

## 【0025】

該「芳香環」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記  $Ar^1$  および  $Ar^2$  で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものが同様の個数用いられる。

$W^b$  で示される「 $C_{1-6}$ アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

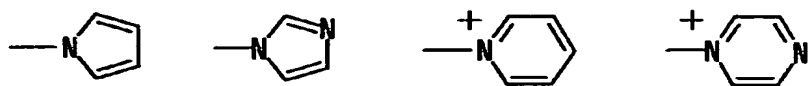
該「 $C_{1-6}$ アルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、1～3個のハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、スルホ基、

C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスフィニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基および5または6員複素環基などが用いられる。

【0026】

該「含窒素芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種、好ましくは、1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし10員の（単環式または2環式）芳香族環基などが用いられる。具体的には、

【化63】



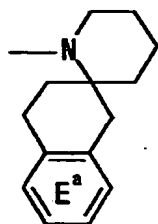
などが挙げられる。カウンターイオンを必要とする場合、例えば、ハロゲンイオン（例えば、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオンなど）などが用いられる。

該「含窒素芳香族複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば前記 Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>で表される「芳香族基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

【0027】

前記した中でも、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>あるいはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が隣接する窒素原子と共に形成する置換基を有していてもよい含窒素複素環基としては、例えば、(i)式

【化64】



（式中、E<sup>a</sup>環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、好ましくは、例えば、ハロゲン原子、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>クロアルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>

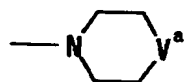
アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{6-10}$

アリール基および $C_{6-10}$ アリールオキシ基から成る群から選ばれた 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよいベンゼン環などが好ましい) で表わされる基、または

【0028】

(ii) 式

【化 6 5】



(式中、 $V^a$ は式  $>C-(W)W^a$ または $>N-W$ で表わされる基 ( $W$ は (a) 水素原子、(b) ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基および 5 ないし 7 員複素環基から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい① $C_{1-6}$ アルキル基、② $C_{2-6}$ アルケニル基、③ $C_{2-6}$ アルキニル基、④ $C_{3-6}$ シクロアルキル基、⑤ $C_{6-14}$ アリール基または⑥ $C_{7-16}$ アラルキル基、または c) ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化さ

れていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{6-10}$ アリール基および $C_{6-10}$ アリールオキシ基から成る群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から成る群から選ばれた1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基を、 $W^a$ は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基などが好ましい。 $W$ としては、例えば、ハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基などが好ましい。

## 【0029】

前記した中でも、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で表される芳香族基としては、それぞれ $C_{6-10}$ アリール基(例えば、フェニル基など)または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)芳香族複素環基(特に、チエニル基)などが好ましく、特に、 $C_{6-10}$ アリール基(例えば、フェニル基など)が好適である。

$Ar^1$ および $Ar^2$ としては、例えば、ハロゲン原子、メチレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、フェニル基およびフェニルオキシ基から成る群から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい(i)  $C_{6-14}$ アリール基(特に、フェニル基)または(ii)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個の

ヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の（単環式または 2 環式）芳香族複素環基（特に、チエニル基）などが好ましく、なかでも、(i) ハロゲン原子または  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよいフェニル基または (ii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環基（特に、チエニル基）が好ましく、特に、ハロゲン原子または  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよいフェニル基が好適である。

## 【0030】

P および Q としは、それぞれ炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基または  $C_{2-6}$  アルケニレン基などが好ましく、なかでも、 $C_{1-6}$  アルキレン基または  $C_{2-6}$  アルケニレン基が好ましく、特に、 $C_{1-6}$  アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど）が汎用される。

また、P としては、 $C_{3-5}$  アルキレン基（例えば、トリメチレン、テトラメチレンなど）など、特に、トリメチレンまたはテトラメチレンが好ましい。

Q としては、 $C_{1-3}$  アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン）などが好ましく、特に、メチレンが好ましい。

## 【0031】

$R^1$  で表わされるアシル基としては、 $-CO-R^a$  または  $-CONH-R^a$  で表わされる基などが好ましい。

$R^1$  および  $R^a$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、ホルミル基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、スル

ホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基および5ないし7員の複素環基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい (i)  $C_{1-6}$ アルキル基、(ii)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(iii)  $C_{2-6}$ アルキニル基、(iv) ベンゼン環と縮合していてもよい  $C_{3-6}$ シクロアルキル基、(v)  $C_{6-14}$ アリール基または (vi)  $C_{7-16}$ アラルキル基などが好ましい。

上記した中でも、 $R^1$ としては、(i) 5ないし6員の含窒素複素環基 (例、ピリジル基) を有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、(ii) ニトロ、アミノまたは  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルを有していてもよい  $C_{7-15}$ アラルキル基 (特に、ベンジル基)、(iii)  $C_{1-6}$ アルコキシを有していてもよいベンゼン環と縮合したシクロヘキシル基などが好ましい。

#### 【0032】

$R^2$ で表される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基および  $C_{6-10}$ アリール基から成る群から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基 (特に、メチルなどの  $C_{1-3}$ アルキル基) などが好ましい。

$R^2$ で表される「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカル

ルボニルオキシ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基および $C_{6-10}$ アリール基から成る群から選ばれた 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基（例、ホルミル、アセチルなど）などが好ましい。

$R^2$ としては、(i)水素原子、(ii) $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル）、(iii) $C_{7-15}$ アラルキル基（例、ベンジル）などが好ましい。

【0033】

$R^1$ が $R^2$ が隣接する窒素原子と共に形成する置換されていてもよい単環性もしくは縮合性含窒素複素環基としては、例えば、

(i) 式

【化66】

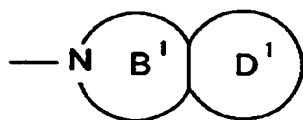


（式中、 $A^1$ 環はヒドロキシまたはオキソで置換されていてもよい 4 ないし 8 員環を、 $V^1$ は式  $>O$ 、 $>C-(W^1)W^{a1}$ または $>N-W^1$ で表わされる基（ $W^1$ は(a)水素原子、(b)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から成る群から選ばれる置換基を 1 ないし 2 個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基または(c) 1 ないし 2 個の $C_{6-10}$ アリール基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示し、 $W^{a1}$ は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基、

【0034】

(ii) 式

【化67】



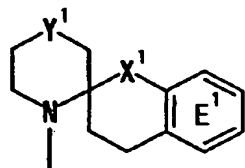


(式中、 $B^1$ 環はオキソ基または1ないし2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい単環または2環性の5ないし10員環を、 $D^1$ 環は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を示す)で表わされる基、

【0035】

(iii) 式

【化68】



(式中、 $E^1$ 環は $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基および $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいベンゼン環を、 $X^1$ は $-CH_2-$ または $-CO-$ を、 $Y^1$ は $-CH_2-$ または $-O-$ を示す)で表される基などが好ましい。

【0036】

$R^3$ で表わされるアシル基としては、 $-CO-R^a$ または $-CONH-R^a$ で表わされる基などが好ましい。

$R^a$ または $R^3$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、スル

ホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{6-10}$ アリールオキシ基および5または6員の複素環基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい (i)  $C_{1-6}$ アルキル基、(ii)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(iii)  $C_{2-6}$ アルキニル基、(iv) ベンゼン環と縮合していてもよい  $C_{3-6}$ シクロアルキル基、(v)  $C_{6-14}$ アリール基または (vi)  $C_{7-16}$ アラルキル基などが好ましい。

## 【0037】

なかでも、 $R^3$ としては、例えば、 $-CO-R^a$ などが好ましく、特に、 $-CO-R^c$  ( $R^c$ がハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基および5ないし7員複素環基から成る群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい① $C_{1-6}$ アルキル基、② $C_{2-6}$ アルケニル基、③ $C_{2-6}$ アルキニル基、④ $C_{3-6}$ シクロアルキル基、⑤ $C_{6-14}$ アリール基または⑥ $C_{7-16}$ アラルキル基を示す) が好ましい。

$R^c$ としては、例えば、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、

カルバモイル基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{6-10}$ アリール基および $C_{6-10}$ アリールオキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基である場合が汎用される。特に好ましくは1ないし3個のハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基である。

【0038】

また、 $R^3$ としては、

(i)水素原子、

(ii)式  $-CO-R^5$  ( $R^5$ は(a)水素原子、(b)カルボキシル基、(c) $C_{1-6}$ アルキル基 (特に、メチル、エチルなどの $C_{1-3}$ アルキル基)、(d) $C_{1-6}$ アルコキシ (例、メトキシ) を有していてもよく、ベンゼン環と縮合した $C_{5-7}$ シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル) または(e)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族複素環基 (例、ピリジル、チエニルなど) を示す) で表わされる基、

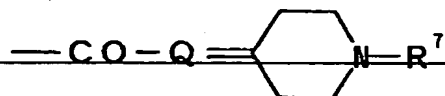
(iii)式  $-CO-(CH_2)_{r^1}-R^6$  ( $r^1$ は1ないし3の整数を、 $R^6$ は(a)ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル (例、トリフルオロメチル)、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ) および $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ) からなる群から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基 (例、フェニル)、(b) $C_{6-14}$ アリールオキシ基 (例、フェニルオキシ)、(c)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の芳香族複素環基 (例、ピリジル)、(d) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基 (例、アセチル)、(e)カルボキシル基、(f) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルキル-カルボニル)、(g) $C_{1-6}$ アルキル (例、メチル、エチルなどの $C_{1-3}$ アルキル) および $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル (例、アセチル) から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいアミノ基または(h)ヒドロキシを有していても

よい5ないし6員の環状アミノ基を示す)で表わされる基、

【0039】

(iv)式

【化69】

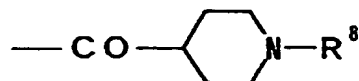


(Qは式 $\text{—(CH}_2\text{)}_s\text{—}$ (sは1ないし3の整数を示す)または $\text{—(CH}_2\text{)}_t\text{—CH=}$ (tは0ないし2の整数を示す)で表わされる基を、 $\text{R}^7$ は水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $\text{C}_{1-3}$ アルコキシカルボニル基)を示す)で表わされる基、

【0040】

(v)式

【化70】



( $\text{R}^8$ は(a)水素原子、(b) $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $\text{C}_{1-3}$ アルコキシカルボニル)、モルホリノおよびモノー又はジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピルなどの $\text{C}_{1-3}$ アルキル基)、(c) $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $\text{C}_{1-3}$ アルコキシカルボニル基)、(d)式 $\text{—CO—R}^d$ ( $\text{R}^d$ はハロゲン原子(例、塩素原子)を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリール基(例、フェニル、ナフチル)または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基(例、ピリジル)を示す)で表わされる基、

【0041】

(e)式 $\text{—CO—(CH}_2\text{)}_{r^1}\text{—R}^e$ ( $r^1$ は1ないし3の整数を、 $\text{R}^e$ は $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの

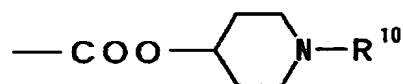
C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル基) または炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 6 員の複素環基 (例、ピリジルなど) を示す) で表わされる基または (f) -CONH-R<sup>f</sup> (R<sup>f</sup> は C<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、エチルなどの C<sub>1-3</sub>アルキル基) または C<sub>6-14</sub>アリール基 (例、フェニル、ナフチルなど) を示す) を示す) で表わされる基、

(vi) 式 -COOR<sup>9</sup> (R<sup>9</sup> はハロゲン化されていてもよい C<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、エチル、トリフルオロメチル) を示す) で表わされる基、

【0042】

(vii) 式

【化 71】



(R<sup>10</sup> は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル基)、モノ又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル)、ハロゲン化されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン化されていてもよいイソニコチノイル基を示す) で表わされる基、

【0043】

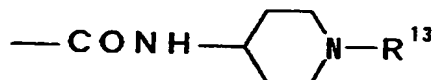
(viii) 式 -CONR<sup>11</sup>-R<sup>12</sup> (R<sup>11</sup> は水素原子または C<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、エチルなどの C<sub>1-3</sub>アルキル基) を、R<sup>12</sup> は (a) ヒドロキシ、(b) アミノ、(c) モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、(d) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル (例、アセチル、エチルカルボニルなどの C<sub>1-3</sub>アルキルカルボニル)、(e) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル)、(f) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ (例、アセチルオキシ、エチルカルボニルオキシなどの C<sub>1-3</sub>アルキルカルボニルオキシ)、(g) スルファモイルおよび (f) オキシ化されていてもよい 5 ないし 6 員の環状

アミンから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）を示す）で表わされる基

【0044】

(ix)式

【化72】

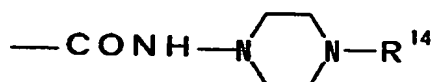


( $R^{13}$ は(a)水素原子、(b)ヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシ—カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシ—カルボニル）から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）、(c) $C_{7-15}$ アラルキル基（例、ベンジル）、(d)ハロゲン（例、フッ素原子、塩素原子）および $C_{1-6}$ アルコキシ—カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシ—カルボニル）から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル—カルボニル基（例、アセチル、エチルカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルキル—カルボニル基）または(e) $C_{1-6}$ アルコキシ—カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシ—カルボニル）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル—カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどの $C_{1-3}$ アルキル—カルバモイル基）を示す）で表わされる基、

【0045】

(x)式

【化73】

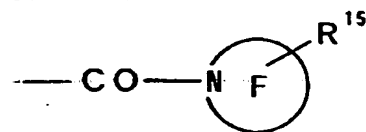


( $R^{14}$ は $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）または $C_{7-15}$ アラルキル基（例、ベンジル）を示す）で表わされる基、

【0046】

(xi)式

【化 74】

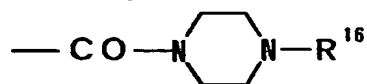


(F環はベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員の環状アミノ基(特に、ピペリジル)を、 $\text{R}^{15}$ は水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ基(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノなどの $\text{C}_{1-3}$ アルコキシカルボニルアミノ基)またはハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基(例、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、トリフルオロメチルカルボニルアミノのハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-3}$ アルコキシカルボニルアミノ基)を示す)で表わされる基、

【0047】

(xii)式

【化 75】



( $\text{R}^{16}$ は(a)ヒドロキシおよび $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $\text{C}_{1-3}$ アルコキシカルボニル)から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピルなどの $\text{C}_{1-3}$ アルキル基)、(b)ホルミル基、(c) $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $\text{C}_{1-3}$ アルコキシカルボニル基)または(d)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5ないし6員の複素環カルボニル基(例、モルホリノカルボニル基)を示す)で表わされる基、

(xiii)式  $\text{—SO}_2\text{—R}^{17}$  ( $\text{R}^{17}$ は(i)5ないし6員の含窒素環基(例、5ないし6員の環状アミノ基)を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチルなどの $\text{C}_{1-3}$ アルキル基)、(ii) $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基(例、エテニル基)または(iii) $\text{C}_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチルなどの $\text{C}_{1-3}$ アルキル)を有していて

もよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル、ナフチル）を示す）で表わされる基、  
 (xiv) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子など、特にフッ素原子）を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基（好ましくは、ベンジル基）、または

(xv) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれ  
 る 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の複素環基（例、チエニル）で  
 置換されている $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは、メチルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）  
 などが好ましい。

#### 【0048】

$R^4$ で表される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、  
 ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロ  
 アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン化され  
 ていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノー $C_{1-6}$ アル  
 キルアミノ基、ジー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ  
 基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、カ  
 ルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノー $C_{1-6}$   
 アルキルカルバモイル基、ジー $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、スルホ基、 $C_{1-6}$   
 アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基および $C_{6-10}$ アリール基  
 から選ばれた 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基などが  
 好ましい。

$R^4$ で表される「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」としては  
 、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$   
 シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲ  
 ン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノー  
 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボ  
 ニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ  
 など）、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、  
 モノー $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジー $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、スル  
 ホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基および $C_{6-10}$



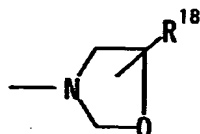
アリール基から選ばれた 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基（例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど）などが好ましい。

上記した中でも、 $R^4$ としては、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチルなどの  $C_{1-3}$ アルキル基）などが好ましく、なかでも水素原子、メチル基が好ましく、特に水素原子が好適である。

【0049】

$R^3$ と $R^4$ が隣接する窒素原子と共に形成する置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合性含窒素複素環基としては、例えば、式

【化 76】



( $R^{18}$ はハロゲン原子、オキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す) で表わされる基などが好ましい。

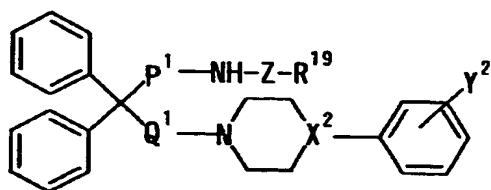
jとしては、0が好ましい。

【0050】

さらに、本発明の製剤に用いられる化合物としては、前記した各記号の好ましい基を任意に組み合わせた化合物などが好ましく用いられるが、具体的には、次の化合物などが好適である。

(1) 式

【化 77】



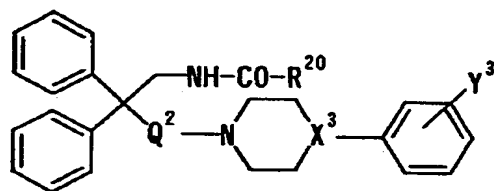
〔式中、 $R^{19}$ は(i)水素原子、(ii)カルボキシル、(iii)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの  $C_{1-3}$ アルコキ

シーカルボニル)、(iv)カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル(例、アセチル、エチルカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルキル-カルボニル)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルコキシ-カルボニル)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、 $t$ -ブトキシカルボニルアミノ)および $C_{6-15}$ アラルキルオキシ-カルボニルアミノ(例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基)、(v)モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノー又はジ- $C_{1-3}$ アルキルアミノ)または(iv) $C_{6-14}$ アリールオキシ基(例、フェニルオキシ)を、 $P^1$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を、 $Q^1$ は $C_{1-3}$ アルキレン基を、 $X^2$ はCH、CH-OHまたはNを、 $Y^2$ は水素原子、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなどのハロゲン化されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル基)または $C_{1-6}$ アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシなどの $C_{1-3}$ アルコキシ基)を、ZはCO、SOまたは $SO_2$ (好ましくは、CO)を示す]で表わされる化合物またはその塩。

【0051】

(2) 式

【化78】



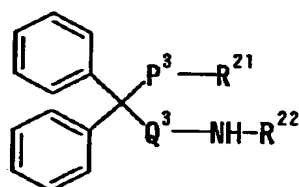
[式中、 $R^{20}$ は(i)水素原子または(ii) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、 $t$ -ブトキシカルボニルアミノ)および $C_{6-15}$ アラルキルオキシ-カルボニルアミノ(例、ベンジルオキシカルボニルア

ミノ) から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基) を、 $Q^2$ は $C_{1-3}$ アルキレン基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、好ましくは、プロピル) を、 $X^3$ は $CH$ 、 $CH-OH$ または $N$  (好ましくは、 $CH$ ) を、 $Y^3$ は水素原子またはハロゲン原子 (例、フッ素、塩素) を示す] で表わされる化合物またはその塩。

【0052】

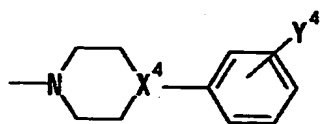
(3) 式

【化79】



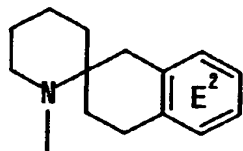
〔式中、 $R^{21}$ は(i)式

【化80】



(式中、 $X^4$ は $CH$ または $N$ を、 $Y^4$ は水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す) または(ii)式

【化81】



(式中、 $E^2$ 環は1ないし3個の $C_{1-6}$ アルコキシ (例、メトキシなどの $C_{1-3}$ アルコキシ) を有していてもよいベンゼン環を示す) で表される含窒素複素環基を

$R^{22}$ は(i)水素原子、(ii) $C_{7-15}$ アラルキル基 (例、ベンジル)、(iii)ホルミル基、(iv) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基 (例、アセチル、エチルカルボニルなどの $C_{1-3}$ アルキル-カルボニル)、(v) $C_{1-6}$ アルキル (例、メチルなどの $C_{1-3}$ ア

ルキル)を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基(例、フェニルカルボニル)または(vi)1ないし4個の $C_{1-6}$ アルキル(例、メチルなどの $C_{1-3}$ アルキル)を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール-スルホニル基(例、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル)を、 $P^3$ は $C_{1-3}$ アルキレン基(例えば、メチル、エチル、プロピル、好ましくは、プロピル)を、 $Q^3$ は $C_{1-3}$ アルキレン基(例、メチル、エチル、プロピル)を示す]で表わされる化合物またはその塩。

【0053】

さらに好ましい化合物の例としては、下記のものなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

参考例IA-1: 1-(5-アミノ-4,4-ジフェニルペンチル)-4-フェニルピペリジン

参考例IA-2: 3,4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-アミノ-4,4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ピペリジン]

参考例IA-3: 1-[5-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルペンチル]-4-フェニルピペリジン

参考例IA-4: 1-[5-アミノ-4,4-ビス(4-クロロフェニル)ペンチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン

参考例IA-5: 3,4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アミノ-4,4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ピペリジン]

参考例IA-6: 3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-1'-(7-アミノ-4,4-ジフェニルヘプチル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ピペリジン]

【0054】

参考例IIA-1: 1-(N,N-ジメチルアミノ)-4,4-ジフェニル-5-(ホルミルアミノ)ペンタン

参考例IIA-2: 1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4,4-ジフェニル-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-3: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(モルホリノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-4: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-5: 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-6: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例II-7: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例II-8: 1-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例II-9: 1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例II-10: 4, 4-ジフェニル-1-(3-ニトロベンジルアミノ)-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例II-11: 1-(3-アミノベンジルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ)ペンタン

参考例II-12: 4, 4-ジフェニル-1-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルアミノ]-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例II-13: 4, 4-ジフェニル-1-(2-ピコリルアミノ)-5-(トシルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

参考例II-14: 4, 4-ジフェニル-1-(1-ヘキサメチレンイミノ)-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-15: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-5-(トシルアミノ)ペンタン

参考例IIA-16: 4, 4-ジフェニル-1-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例II-17: 4, 4-ジフェニル-5-メシルアミノ-1-(4-フェニル  
ピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

参考例II-18: 5-ベンゼンスルホニルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-(  
4-フェニルピペリジノ) ペンタン

参考例II-19: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-5-  
(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルアミノ) ペンタン

参考例II-20: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-5-  
(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアミノ) ペンタン

参考例II-21: 4, 4-ジフェニル-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)  
-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン

参考例II-22: 4, 4-ジフェニル-5-(2-ナフチルスルホニルアミノ)  
-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン

参考例II-23: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-アセチルアミ  
ノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピ  
ペリジン] 2 塩酸塩

参考例II-24: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-トシルアミノ  
-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピ  
ペリジン] 2 塩酸塩

参考例IIA-25: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フ  
ェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-26: 4-(4-クロロフェニル)-5-ホルミルアミノ-4-フ  
ェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン 2 塩酸塩

参考例IIA-27: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフ  
ェニル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン  
2 塩酸塩

参考例IIA-28: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジフェニルメチ  
ル) ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン

参考例IIA-29: 5-ホルミルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-  
フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

参考例II-30: 4-(4-メトキシフェニル)-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩  
参考例IIA-31: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(ホルミルアミノ)ペンタン

2 塩酸塩

参考例II-32: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(メシルアミノ)ペンタン 2 塩

酸塩

参考例II-33: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ)ペンタン 2 塩

酸塩

参考例IIA-34: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-5, 5-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

参考例IIA-35: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

参考例IIA-36: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-6-(トシルアミノ)ヘキサン 塩酸塩

参考例II-37: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

参考例II-38: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例II-39: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

【0055】

参考例1B-1: 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1B-2 : 5-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]  
-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例 1B-3 : 1-ホルミルアミノ-5-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピ  
ペリジノ)-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1B-4 : 5-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロ  
キシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1B-5 : 5-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]  
-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペン  
タン 塩酸塩

参考例 1B-6 : 5-[4-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピ  
ペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1B-7 : 5-[4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラ  
ヒドロピリジン-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタ  
ン 塩酸塩

参考例 1B-8 : 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニ  
ルピペリジノ) ペンタン

参考例 1B-9 : 5-[4-(4-クロロフェニル) ピペリジノ]-1-ホルミ  
ルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1B-10 : 7-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリ  
ジノ]-1-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタン 塩酸塩

参考例 2B-1 : 5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリ  
ジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 2B-2 : 1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(4-メト  
キシフェニル) ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 2B-3 : 1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(2-ピリ  
ジル) ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例 3B-1 : 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4  
-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩



参考例 3 B - 2 : 1 - アセトアセチルアミノ - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 B - 3 : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] スクシンアミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3 B - 4 : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] スクシンアミド酸

参考例 3 B - 5 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - エチルウレア

参考例 3 B - 6 : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] メタンスルホンアミド 塩酸塩

参考例 3 B - 7 : フェニル N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] カルバメート

参考例 3 B - 8 : 1 - アセチルアミノ - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 - フェニル - 2 - ( 2 - ピリジル ) ペンタン

2 塩酸塩

参考例 3 B - 9 : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] オキサミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3 B - 1 0 : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] マロナミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3 B - 1 1 : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] ゲルタミド酸エチル

【 0 0 5 6 】

実施例 1 : ベンジル 2 - ( ( 2 , 2 - ジフェニル - 5 - ( 4 - フェニル - 1 - ピペリジノ ) ペンチル ) アミノ ) - 2 - オキソエチルカルバメート 塩酸塩

実施例 2 : tert - ブチル 2 - ( ( 2 , 2 - ジフェニル - 5 - ( 4 - フェニル - 1 - ピペリジノ ) ペンチル ) アミノ ) - 2 - オキソエチルカルバメート

実施例 3 : 4 , 4 - ジフェニル - 7 - ( 4 - フェニル - 1 - ピペリジノ ) ヘプチルアミン 2 塩酸塩

実施例 4 : N - ( 4 , 4 - ジフェニル - 7 - ( 4 - フェニル - 1 - ピペリジノ ) ヘプチル ) - 4 - メチ

ルベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

実施例 5 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アセタミド 塩酸塩

実施例 6 : N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アミン 2塩酸塩

実施例 7 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩

実施例 8 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩

実施例 9 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベンジル)アミン 2塩酸塩

実施例 10 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミド 塩酸塩

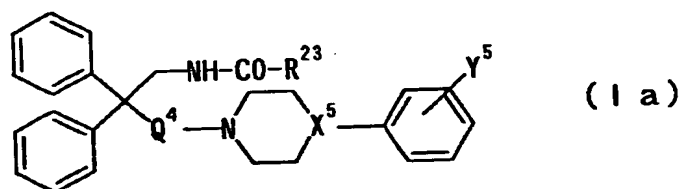
実施例 12 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)アミン 2塩酸塩

実施例 13 : N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミン 2塩酸塩

【0057】

上記の化合物 (I) のうち、式

【化 8 2】



【式中、 $R^{23}$ は $C_{7-15}$ アラルキルオキシカルボニルアミノ（例、ベンジルオキシカルボニルアミノ）を有する $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなど）を、 $Q^4$ は $C_{1-3}$ アルキレン基（例、メチレン、エチレン、プロピレン）

を、 $X^5$ はCH、CH-OHまたはNを、 $Y^5$ は水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子）を示す]で表わされる化合物またはその塩は新規な化合物である。

$R^{23}$ としては、ベンジルオキシカルボニルアミノなどを有する $C_{1-3}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）などが好ましい。

$Q^4$ としては、プロピレンが好ましい。

$Y^5$ としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子が好ましい。

【0058】

本発明の化合物（I a）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I a）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I a）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I a）に変化する化合物であってよい。

化合物（I a）のプロドラッグとしては、化合物（I a）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I a）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I a）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I a）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I a）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I a）から製造することができる。

また、本発明の化合物 (I a) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I a) に変化するものであってもよい。

【0059】

化合物 (I) が塩を形成し、それが医薬品として用いられる場合、それは医薬的に許容される塩が好ましい。

医薬的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩および硝酸塩のような無機酸塩との塩、または酢酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パルミチン酸、サリチル酸塩およびステアリン酸塩のような有機酸との塩が用いられるが、これらの塩に限定されるものではない。

本発明の剤に使用される化合物 (I) またはその塩は、自体公知の方法、例えば、特開平 8-253447 号公報、特開平 10-81665 号公報、特開平 11-71350 号公報などに記載されている方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

【0060】

化合物 (I) またはその医薬的に許容される塩は、優れた MCH 受容体拮抗作用を有するため、MCH に起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

したがって、化合物 (I) またはその医薬的に許容される塩を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤（以下、MCH 拮抗剤と略記することがある）は、哺乳動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど）に対し、MCH に起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCH に起因する疾患としては、例えば、肥満症 [例、悪性肥満細胞症 (malignant mastocytosis)、外因性肥満 (exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症 (hyperinsular obesity)、過血漿性肥満 (hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満 (hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症 (hypoplasmic besity)]

、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、  
 摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

また、化合物(I)またはその医薬的に許容される塩は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。

さらに、化合物またはその医薬的に許容される塩は、摂食抑制薬としても有用である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

#### 【0061】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物(I)、(Ia)またはその医薬的に許容される塩を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カ

ルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）などが挙げられる。

---

【0062】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

## 【0063】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤；注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

本発明のMCH拮抗剤中の化合物(I)またはその医薬的に許容させる塩の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物(Ia)またはその医薬的に許容させる塩の含有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0.1ないし100重量%である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約60kg)に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物(I)、(Ia)またはその医薬的に許容される塩として、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

## 【0064】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば、「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えば、インスリン抵抗性改善薬、インスリ

ン分泌促進薬、ビッグアナイド剤、インスリン、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、 $\beta$ 3 アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えば、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えば、スルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えば、トルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えば、レパグリニド、ナテグリニド、KAD-1229、JTT-608などが挙げられる。

#### 【0065】

ビッグアナイド剤としては、例えば、メトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えば、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9（w/w）%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

$\beta$ 3 アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-196085、SB-226552などが挙げられる。



THF : テトラヒドロフラン  
 DMF : N,N-ジメチルホルムアミド  
 DMSO : ジメチルスルホキシド  
<sup>1</sup>H-NMR : プロトン核磁器共鳴 (測定はフリー体を用いた)

【0069】

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA : デオキシリボ核酸  
 cDNA : 相補的デオキシリボ核酸  
 A : アデニン  
 T : チミン  
 G : グアニン  
 C : シトシン  
 RNA : リボ核酸  
 mRNA : メッセンジャーリボ核酸  
 dATP : デオキシアデノシン三リン酸  
 dTTP : デオキシチミジン三リン酸  
 dGTP : デオキシグアノシン三リン酸  
 dCTP : デオキシシチジン三リン酸  
 ATP : アデノシン三リン酸  
 EDTA : エチレンジアミン四酢酸  
 SDS : ドデシル硫酸ナトリウム  
 EIA : エンザイムイムノアッセイ

【0070】

Gly : グリシン  
 Ala : アラニン

Val	: バリン
Leu	: ロイシン
Ile	: イソロイシン
Ser	: セリン
Thr	: スレオニン
Cys	: システイン
Met	: メチオニン
Glu	: グルタミン酸
Asp	: アスパラギン酸
Lys	: リジン
Arg	: アルギニン
His	: ヒスチジン
Phe	: フェニルアラニン
Tyr	: チロシン
Trp	: トリプトファン
Pro	: プロリン
Asn	: アスパラギン
Gln	: グルタミン
pGl	: ピログルタミン酸
Me	: メチル基
Et	: エチル基
Bu	: ブチル基
Ph	: フェニル基
TC	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基

【0071】

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Tos	: p-トルエンシルホニル
CHO	: ホルミル

Bz1	: ベンジル
Cl <sub>2</sub> Bz1	: 2, 6-ジクロロベンジル
Bom	: ベンジルオキシメチル
Z	: ベンジルオキシカルボニル
Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Boc	: t-ブトキシカルボニル
DNP	: ジニトロフェノール
Trt	: トリチル
Bum	: t-ブトキシメチル
Fmoc	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
HOBT	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
HOObt	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ- 1, 2, 3-ベンゾトリアジン
HONB	: 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカル ボジイミド
DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

【0072】

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：2〕

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：3〕

ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：4〕

5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

〔配列番号：6〕

ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：7〕

---

ヒトSLC-1をコードするcDNAを2本鎖にするために使用したプライマーを示す。

〔配列番号：8〕

ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

〔配列番号：9〕

ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：10〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：11〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：12〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：13〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：14〕

5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：15〕

5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：16〕

ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

【0073】

参考例 6D で得られた配列番号：9 で表される塩基配列をコードする DNA を含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 は、平成 11 年 2 月 1 日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（NIBH）に寄託番号 FERM BP-6632 として、平成 11 年 1 月 21 日から財団法人・発酵研究所（IFO）に寄託番号 IFO 16254 として寄託されている。

【0074】

【実施例】

以下の参考例 IA～IVA は、特開平 8-253447 号公報に従って製造することができる。

参考例 IA-1：1-（5-アミノ-4，4-ジフェニルペンチル）-4-フェニルピペリジン 1-（5-ホルムアミノ-4，4-ジフェニルペンチル）-4-フェニルピペリジン

参考例 IA-2：3，4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-（5-アミノ-4，4-ジフェニルペンチル）スピロ〔ナフタレン-2（1H），2'-ピペリジン〕

参考例 IA-3：1-〔5-アミノ-4-（4-メトキシフェニル）-4-フェニルペンチル〕-4-フェニルピペリジン

参考例 IA-4：1-〔5-アミノ-4，4-ビス（4-クロロフェニル）ペンチル〕-4-（4-フルオロフェニル）ピペラジン

参考例 IA-5：3，4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-（6-アミノ-4，4-ジフェニルヘキシル）スピロ〔ナフタレン-2（1H），2'-ピペリジン〕

参考例 IA-6：3，4-ジヒドロ-6，7-ジメトキシ-1'-（7-アミノ-4，4-ジフェニルヘプチル）スピロ〔ナフタレン-2（1H），2'-ピペリジン〕

【0075】

参考例 IIA-1：1-（N，N-ジメチルアミノ）-4，4-ジフェニル-5-（ホルミルアミノ）ペンタン

参考例IIA-2: 1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4,4-ジフェニル-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-3: 4,4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(モルホリノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-4: 4,4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-5: 4,4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-6: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4,4-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-7: 3,4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-ホルミルアミノ-4,4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H),2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-8: 1-ベンジルアミノ-4,4-ジフェニル-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-9: 1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4,4-ジフェニル-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-10: 4,4-ジフェニル-1-(3-ニトロベンジルアミノ)-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

【0076】

参考例II-11: 1-(3-アミノベンジルアミノ)-4,4-ジフェニル-5-(トシルアミノ)ペンタン

参考例IIA-12: 4,4-ジフェニル-1-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルアミノ]-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-13: 4,4-ジフェニル-1-(2-ピコリルアミノ)-5-(トシルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-14: 4,4-ジフェニル-1-(1-ヘキサメチレンイミノ)-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-15: 4,4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)

参考例IIA-28: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン

参考例IIA-29: 5-ホルミルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

参考例II-30: 4-(4-メトキシフェニル)-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

【0078】

参考例IIA-31: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

参考例II-32: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(メシルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

参考例II-33: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-34: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-5, 5-ジフェニルヘキサン 2塩酸塩

参考例IIA-35: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキサン 2塩酸塩

参考例IIA-36: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-6-(トシルアミノ)ヘキサン 塩酸塩

参考例II-37: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例II-38: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例II-39: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-ベンジルアミ

ノ-4, 4-ジフェニルヘキシル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-40: 7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-[3-(メトキシカルボニル) ベンジルアミノ] ヘプタン 2塩酸塩

【0079】

参考例IIA-41: 7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-(β-フェネチルアミノ) ヘプタン 2塩酸塩

参考例IIA-42: 7-アセチルアミノ-1-[2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルアミノ)] -4, 4-ジフェニルヘプタン 2塩酸塩

参考例IIA-43: 7-アセチルアミノ-1-{N-ベンジル-N-[2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル)] アミノ} -4, 4-ジフェニルヘプタン 2塩酸塩

参考例IIA-44: 1'-(7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)-3, 4-ジヒドロ-8-メトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-45: 1'-(7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-46: 1'-(7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-47: 1'-[7-(シクロヘキシルアセチル) アミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル]-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-48: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-(フェニルアセチルアミノ) ヘプチル] スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-49: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-



ジフェニル-7-[(2-フルオロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ  
[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-50: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-フルオロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ  
[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

【0080】

参考例IIA-51: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-クロロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ  
[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-52: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(3-ニトロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ  
[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-53: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-ニトロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ  
[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-54: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-メチルフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ  
[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-55: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ  
[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-56: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(2-メトキシフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ  
[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-57: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(3-メトキシフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ  
[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-58: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ

ブタン 塩酸塩

参考例IVA-6: 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } -1- [2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3 (1H) -ベンズアゼピン-3-イル] ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-7: 1- [7-アセチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3 (1H) -ベンズアゼピン-3-イル] -4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-8: 4, 4-ジフェニル-1- (7, 8-ジメトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3 (1H) -ベンズアゼピン-3-イル) -7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-9: 1- (8, 9-ジメトキシ-6, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシン-3-イル) -4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-10: 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } -1- (シス-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ [f] キノリン-1-イル) ヘプタン 塩酸塩

【0084】

参考例IVA-11: 1- (3-アザ-6-メチル-1, 1a, 2, 3, 4, 4a-ヘキサヒドロ-9-フルオレノン-3-イル) -4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-12: 3, 4-ジヒドロ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピロリジン] 塩酸塩

参考例IVA-13: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IVA-14: 6-エトキシ-3, 4-ジヒドロ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル

｝スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-15: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-ジメチルアミノフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-16: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-17: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {7- { [3- (4-クロロフェニル) プロピオニル] アミノ} -4, 4-ジフェニルヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-18: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {7- { [3- (3, 5-ジフルオロフェニル) プロピオニル] アミノ} -4, 4-ジフェニルヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-19: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-ピリジル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 2塩酸塩

参考例IVA-20: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [2- (5-メトキシインダン) カルボニル] アミノ} ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

【0085】

参考例IVA-21: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕

塩酸塩

参考例IVA-22: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 -1-オン 塩酸塩

参考例IVA-23: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-5-ニトロ-1' - {4

， 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-24 : 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-7-ニトロ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-25 : 7-アミノ-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IVA-26 : 7-アセチルアミノ-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-27 : 7-アセチル-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-28 : 3, 4-ジヒドロ-6, 7-メチレンジオキシ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-29 : 6, 7-ジエトキシ-3, 4-ジヒドロ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-30 : 3, 4-ジヒドロ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2'-ヘキサメチレンイミン] 塩酸塩

【0086】

参考例IVA-31 : (+) - 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { (4-メトキシフェニルアセチル) アミノ } ヘプチル } ス

スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-32: (-)-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-33: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕-1-オン塩酸塩

参考例IVA-34: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-フルオロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-35: (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-フルオロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-36: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-37: (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-38: (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{7-{[3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]アミノ}-4, 4-ジフェニルヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-39: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{7-{[3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]アミノ}-4, 4-ジフェニルヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-40: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ア

ミノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

【0087】

参考例IVA-41: (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-42: 3, 4-ジヒドロ-4'-{4, 4-ジフェニル-7-{[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]アミノ}ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 3'-モルホリン] 塩酸塩

参考例IVA-43: 3, 4-ジヒドロ-7-メトキシ-4'-{4, 4-ジフェニル-7-[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニルアミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 3'-モルホリン] 塩酸塩

参考例IVA-44: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-4'-{4, 4-ジフェニル-7-[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニルアミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 3'-モルホリン] 塩酸塩

参考例IVA-45: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-4'-メチル-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニルアミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペラジン] 2塩酸塩

【0088】

参考例1B~40Bは、特開平10-81665号公報に従って製造することができる。

参考例1B-1: 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B-2: 5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例1B-3: 1-ホルミルアミノ-5-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1B-4 : 5-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1B-5 : 5-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1B-6 : 5-[4-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1B-7 : 5-[4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1B-8 : 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン

参考例 1B-9 : 5-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1B-10 : 7-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタン 塩酸塩

【0089】

参考例 2B-1 : 5-[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 2B-2 : 1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 2B-3 : 1-ホルミルアミノ-5-[4-ヒドロキシ-4-(2-ピリジル)ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

【0090】

参考例 3B-1 : 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3B-2 : 1-アセトアセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3B-3 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] スクシニアミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3B-4 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] スクシニアミド酸

参考例 3B-5 : 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレア

参考例 3B-6 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] メタンスルホンアミド 塩酸塩

参考例 3B-7 : フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] カルバメート

参考例 3B-8 : 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンタン 2 塩酸塩

参考例 3B-9 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3B-10 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3B-11 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] ゲルタミド酸エチル

参考例 3B-12 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンチル] スクシニアミド酸エチル 2 塩酸塩

【0091】

参考例 4B-1 : 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-ペンタメチレンウレア 塩酸塩

参考例 4B-2 : 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(3-ヒドロキシプロピル) ウレア 塩酸塩



参考例 5B-3 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸

参考例 5B-4 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] ゲルタミド酸

参考例 5B-5 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル] スクシンアミド酸

【0093】

参考例 6B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グリシンエチルエステル 2塩酸塩

参考例 6B-2 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-アミノ酪酸エチル 2塩酸塩

参考例 7B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グリシン

参考例 7B-2 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-アミノ酪酸

【0094】

参考例 8B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロパンアミド

参考例 8B-2 : 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニル-1-(3-ピロリジン-1-イル-プロピオニルアミノ)ペンタン

参考例 8B-3 : 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピオニルアミノ]-2, 2-ジフェニルペンタン

【0095】

参考例 9B : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(t-ブトキシカルボニル)アミノプロパンアミド

参考例 1 0 B : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - アミノプロパンアミド 2 塩酸塩

参考例 1 1 B : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - ( アセチルアミノ ) プロパンアミド

参考例 1 2 B : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - ( プロピオニルアミノ ) プロパンアミド

参考例 1 3 B : 1 - [ 4 , 4 - ジフェニル - 5 - ( フェニルオキシカルボニルアミノ ) ペンタノイル ] - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン

参考例 1 4 B : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニル - 5 - オキソペンチル ] - 3 - [ 3 - ( ヒドロキシ ) プロピル ] ウレア

参考例 1 5 B : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニル - 5 - オキソペンチル ] - 3 - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ウレア

参考例 1 6 B : 1 - ( 5 - アセチルアミノ - 4 , 4 - ジフェニルペンタノイル ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン

参考例 1 7 B : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニル - 5 - オキソペンチル ] スクシンアミド酸エチル

参考例 1 8 B : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニル - 5 - オキソペンチル ] スクシンアミド酸

参考例 1 9 B : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニル - 5 - オキソペンチル ] - 3 - [ 3 - ( 2 - オキソ - 1 - ピロリジノ ) プロピル ] ウレア

参考例 2 0 B : 5 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] - 2 , 2 - ジフェニル - 1 ホルミルペンタナミン

【 0 0 9 6 】

参考例 2 1 B : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシピペリジ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - [ 3 - ( ヒドロキシ ) プロピル ]  
ウレア

参考例 2 2 B : 1 - ホルミルアミノ - [ 5 - [ 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ヘキサメチレンイミン - 1 - イル ] - 2 , 2 - ジフェニルペンタン  
塩酸塩

参考例 2 3 B : 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 1 - ホルミルアミノ - 2 - フェニル - 2 - ( 2 - チエニル ) ペンタン 塩酸塩

参考例 2 4 B : 2 , 2 - ビス ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 1 - ホルミルアミノペンタン 塩酸塩

参考例 2 5 B : N - [ 2 , 2 - ビス ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] ] ペンチルスクシニアミド酸エチル 塩酸塩

参考例 2 6 B : N - [ 2 , 2 - ビス ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] ] ペンチルスクシニアミド酸

【 0 0 9 7 】

参考例 2 7 B - 1 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - [ ( 1 - エトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ] ウレア

参考例 2 7 B - 2 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - [ 2 - ( 1 - ピロリジノ ) エチル ] ウレア

参考例 2 7 B - 3 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - [ 2 - ( ジエチルアミノ ) エチル ] ウレア

参考例 2 7 B - 4 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ

ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (3-アミノプロピル) - 3-メチルウレア

参考例 2 7 B - 5 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (5-ヒドロキシペンチル)  
) ウレア

参考例 2 7 B - 6 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [ 2 - (ジメチルアミノ)  
エチル] - 3-メチルウレア

参考例 2 7 B - 7 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [ 2 - (メチルアミノ) エ  
チル] - 3-メチルウレア

参考例 2 7 B - 8 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (2-ヒドロキシエチル)  
- 3-メチルウレア

参考例 2 7 B - 9 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [ 2 - (アセチルアミノ)  
エチル] ウレア

参考例 2 7 B - 1 0 : 4 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキ  
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド酪酸エチル

【 0 0 9 8 】

参考例 2 7 B - 1 1 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキ  
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (3-ヒドロキシプロピ  
ル) ウレア

参考例 2 7 B - 1 2 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキ  
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (1-ベンジルピペリジ  
ン-4-イル) ウレア

参考例 2 7 B - 1 3 : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキ  
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4-メチルピペラジン-1-  
カルボキサミド

キシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4 - (モルホリノカルボニルメチル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド

【0 1 0 0】

参考例 2 8 B - 1 : 3 - [ 3 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] プロピオン酸

参考例 2 8 B - 2 : 4 - [ 3 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] 酪酸

参考例 2 9 B : 1 N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ビニルスルホンアミド

参考例 3 0 B : 1 N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 2 - (ピロリジノ) エチルスルホンアミド

参考例 3 1 B : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [ 3 - (カルバモイルオキシ) プロピル] ウレア

参考例 3 2 B : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (ピペリジン-4-イル) ウレア

【0 1 0 1】

参考例 3 3 B - 1 : 4 - [ 4 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ] ピペリジノ-4-オキソ酪酸エチル

参考例 3 3 B - 2 : N-エチル-4 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ-1 - ピペリジンカルボキサミド

参考例 3 3 B - 3 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (1-アセチルピペリジン-4-イル) ウレア

参考例 3 3 B - 4 : N-エトキシカルボニルメチル-4 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - ク

ロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル]  
アミノカルボニルアミノ - 1 - ピペリジンカルボキサミド

参考例 33B-5 : 3 - [4 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒド  
ロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ]  
ピペリジノ - 3 - オキソプロピオン酸エチル

【0102】

参考例 34B-1 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - (1 - エチルピペリジン -  
4 - イル) ウレア

参考例 34B-2 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - [1 - (2 - ヒドロキシエ  
チル) ピペリジン - 4 - イル] ウレア

参考例 34B-3 : 3 - [4 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒド  
ロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノピ  
ペリジノ] プロピオン酸エチル

参考例 34B-4 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - [1 - (3 - ヒドロキシブ  
ロピル) ピペリジン - 4 - イル] ウレア

参考例 35B : 1 - [(ピペリジン - 4 - イル) カルボキサミド] - 5 - [4 -  
(4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペ  
ンタン 2 塩酸塩

【0103】

参考例 36B-1 : 1 - [(N - エチルピペリジン - 4 - イル) カルボキサミド  
] - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2  
- ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 36B-2 : 1 - [[N - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4  
- イル] カルボキサミド] - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキ  
シピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 36B-3 : 1 - [[N - (2 - モルホリノエチル) ピペリジン - 4 - イ

ル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 3 塩酸塩

参考例 3 6 B - 4 : 1 - [ [ N - ( 2 - ジメチルアミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 3 塩酸塩

【 0 1 0 4 】

参考例 3 7 B - 1 : 1 - [ [ ( N - エチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B - 2 : 1 - [ [ ( N - メチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B - 3 : 1 - [ [ ( N - フェニルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B - 4 : 1 - [ [ ( N - ( 4 - クロロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B - 5 : 1 - [ [ N - ( エトキシカルボニルアセチル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B - 6 : 1 - [ [ N - ( 3 - メトキシカルボニルプロピオニル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B - 7 : 1 - [ [ N - ( ニコチノイル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 3 7 B - 8 : 1 - [ [ N - ( 4 - ジメチルアミノブチリル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロ

キシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

【0105】

参考例38B: 1- [(N-プロピルピペリジン-4-イル) カルボキサミド] -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例39B: 1- [[N-3-ピリジルアセチル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例40B: 1- [[N-エチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル] カルボキサミド] -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

【0106】

参考例1C~15Cは、特開平11-71350号公報に従って製造することができる。

参考例1C: 1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート

参考例2C: ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート

参考例3C: 1- (N-エチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート

参考例4C: 1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート

【0107】

参考例5C-1: 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-クロロエチルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例5C-2: 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,



,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (アセトキシアセチル) ピペリジン-4-イル)

ウレア

参考例5C-3 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例5C-4 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (イソニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレ

ア

参考例5C-5 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例6C : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例7C : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-ピロリジン-1-イル) エチルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例8C-1 : N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) ニコチンアミド 2塩酸塩

参考例8C-2 : 2-クロロエチル (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチルアミノ) カルバメート

参考例9C : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -4,5-ジヒドロ-2-オキサゾロン

【 0 1 0 8 】

参考例10C-1 : 2- (1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) -N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) アセタミド

参考例10C-2 : 2- (1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イリデン) -N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) アセタミド

参考例11C-1 : N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,

2-ジフェニルペンチル)-2-(ピペリジン-4-イル)アセタミド 2塩酸塩

参考例11C-2: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2, 2-ジフェニルペンチル)-2-(ピペリジン-4-イリデン)アセタミド 2塩酸塩

【0109】

参考例12C-1: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-1-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩

参考例12C-2: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-カルボキサミド 3塩酸塩

参考例12C-3: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩

参考例12C-4: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩

【0110】

参考例13C-1: 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア 2塩酸塩

参考例13C-2: 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(1-(nicotinoyl)ピペリジン-4-イル)ウレア 3塩酸塩

参考例13C-3: 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-イル)ウレア 3塩酸塩

参考例13C-4: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

参考例13C-5: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビ

ス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア

参考例13C-6: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア

参考例13C-7: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

参考例13C-8: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア 塩酸塩

参考例13C-9: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

参考例14C: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)アセトアミド 塩酸塩

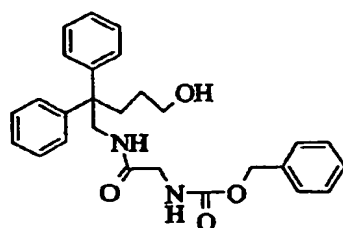
参考例15C: N-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)アセトアミド 塩酸塩

【0 1 1 1】

参考例 1 D

ベンジル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 8 3】



5-アミノ-4,4-ジフェニルペンタノール(15.8 g)のアセトニトリル(100 ml)溶液に2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)酢酸(13 g)、WSC(14 g)を加えた

。室温で終夜攪拌後、反応液を濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離し、飽和重曹水で洗った後乾燥濃縮した。残さをIPE/酢酸エチルから再結晶して標題化合物(21 g)を得た。

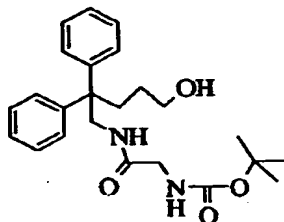
融点：122-123℃。

【0112】

#### 参考例2D

tert-ブチル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化84】



5-アミノ-4,4-ジフェニルペンタノール(4 g)のアセトニトリル(30 ml)溶液に2-(((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ)酢酸(3.5 g)、WSC(4 g)とトリエチルアミン(5 ml)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応液を濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離し、飽和重曹水で洗った後乾燥濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒；酢酸エチル)して標題化合物(4g)を得た。

油状物：

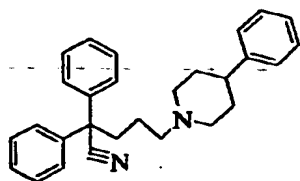
$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.2-1.6 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.80-2.3 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 3.69 (2H, d), 4.04 (2H, d), 5.0 (1H, br), 5.70 (1H, br), 7.1-7.4 (10H, m).

【0113】

#### 参考例3D

2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペンタンニトリル

## 【化 85】



5-ブロモ-2,2-ジフェニルペンタンニトリル(9.5 g)のアセトニトリル(100 ml)溶液に、炭酸カリウム(6 g)と4-フェニルピペリジン(4.8 g)を加えた。反応液を60℃で一晩攪拌後、濃縮した。残さをIPE/酢酸エチルから再結晶して標題化合物(1 g)を得た。

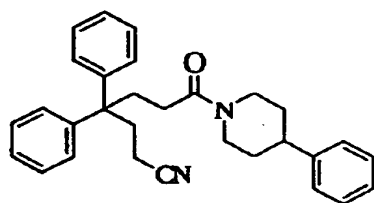
融点：88-89℃。

## 【0114】

## 参考例 4 D

7-オキソ-4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプタンニトリル

## 【化 86】



6-シアノ-4,4-ジフェニルヘキサン酸 (5.87g) のジクロロメタン (60 ml) 溶液に塩化チオニル (3.57 g) を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応液にフェニルピペリジン (4.8 g) とトリエチルアミン (5 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液を少しずつ加えさらに室温で1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1~1:1) で溶出し標題化合物 (7.5 g) を得た。

油状物：

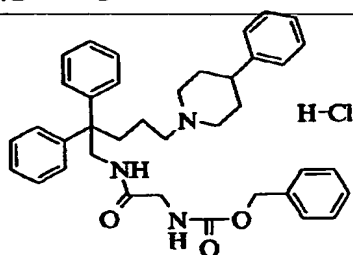
$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.19-1.95 (4H, m), 1.96-2.08 (4H, m), 2.20-2.79 (6H, m), 2.91 (1H, dt,  $J=2.6, 18.0$  Hz), 3.38-3.52 (1H, m), 4.66-4.80 (1H, m), 7.10-7.38 (15H, m) .

【0115】

## 実施例 1

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-  
2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 87】



トリフェニルホスフィン(520 mg)のアセトニトリル溶液(10 ml)に氷冷下で臭素(320 mg)を加えた。続いて反応液にベンジル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート(0.88 g)のアセトニトリル溶液(10 ml)を滴下した。室温で1時間攪拌後反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒; IPE: 酢酸エチル=1:1)してブロム体を得た。ブロム体のアセトニトリル(20 ml)溶液に4-フェニルピペリジン(320 mg)と炭酸カリウム(300 mg)を加えた。反応液を40℃で終夜攪拌した後、水にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒: 酢酸エチル)しさらに塩酸塩とした後に、酢酸エチル/エタノールから再結晶し、標題化合物(0.56g)を得た。

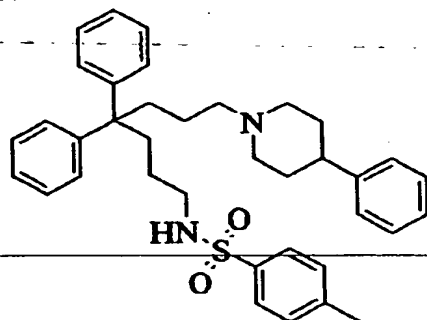
融点: 167-168℃.

【0116】

## 実施例 2

tert-ブチル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化90】



4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチルアミン(500 mg)のジクロロメタン(15 ml)溶液にトリエチルアミン(3 ml)、p-トシルクロリド(209 mg、1.1 mmol)およびDMAP(触媒量)を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(1:1)で精製し、さらに塩酸塩とした後、クロロホルム-IPEで再結晶し、標題化合物(420 mg)を得た。

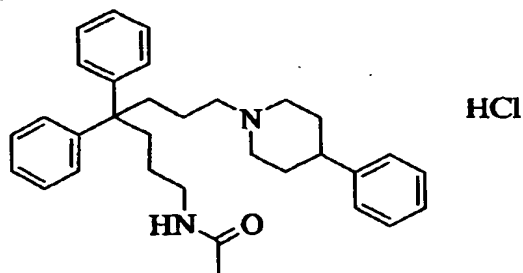
融点: 132-134℃

【0119】

## 実施例5

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アセタミド 塩酸塩

【化91】



4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチルアミン(400 mg)のジクロロメタン(15 ml)溶液にトリエチルアミン(3 ml)、無水酢酸(102 mg、1 mmol)を氷冷下に加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール(1:0~10:1)で溶出して精製した後に、酢酸エチル-IPEから再結晶して標題化合物(150 mg)を得た。

融点: 80-85℃

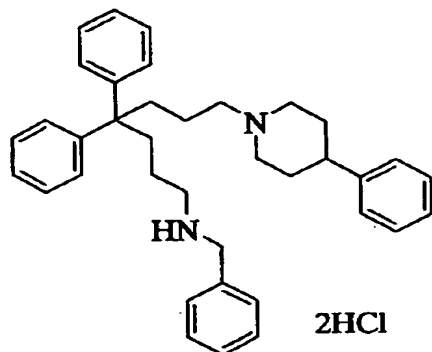
【0120】

# 実施例 6

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アミン

2塩酸塩

【化 9 2】



4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチルアミン (426 mg)、ベンズアルデヒド (106 mg)、p-トシル酸-水和物 (触媒量) のベンゼン (5 ml) 溶液に無水硫酸マグネシウム (1 g) を加え、50℃で1時間攪拌した。沈殿物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し得られた残さをメタノール (5 ml) に溶解させ水素化ホウ素ナトリウム (38 mg) を加え室温で5分間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (1:0~20:1) で溶出して精製しさらに塩酸塩とした後に、クロロホルム-IPEから再結晶して標題化合物 (350 mg) を得た。

融点: 223-226℃

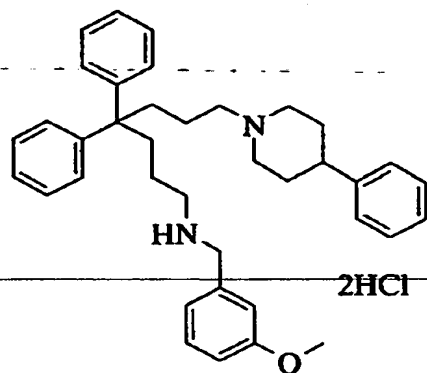
【0121】

# 実施例 7

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩



【化 9 3】



実施例 6 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

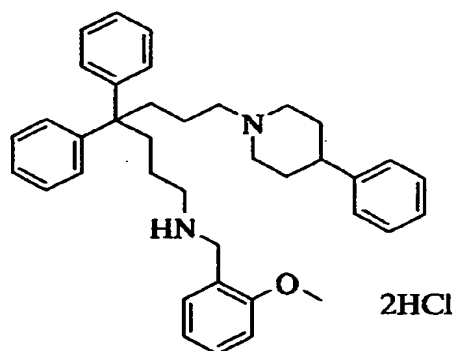
融点： 215-217℃.

【 0 1 2 2】

実施例 8

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベン  
ジル)アミン 2塩酸塩

【化 9 4】



実施例 6 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

融点： 100-108℃.

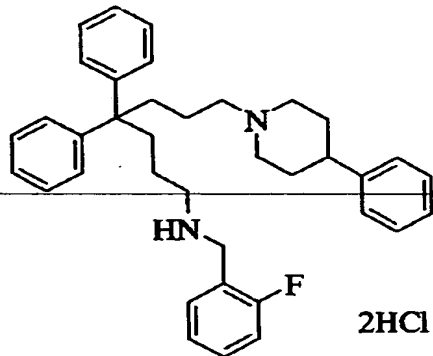
【 0 1 2 3】

実施例 9

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベン

ジル)アミン 2塩酸塩

【化 9 5】



実施例 6 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE

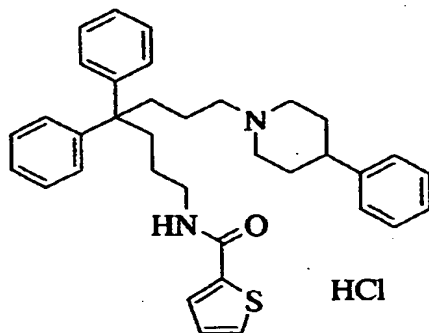
融点：198-200℃。

【0 1 2 4】

実施例 1 0

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカル  
ボキサミド 塩酸塩

【化 9 6】



4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチルアミン (426 mg) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え激しく攪拌しながらテノイルクロリド (146 mg) を加えた。30分後有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出し、さらに塩酸塩とし、クロロホルム-IPEから再結晶し、標題化合物(0.5 g)を得た。

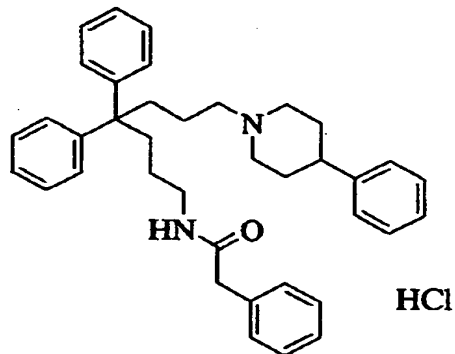
融点： 125-130℃.

【0125】

実施例 11

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミド 塩酸塩

【化 97】



実施例 10と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

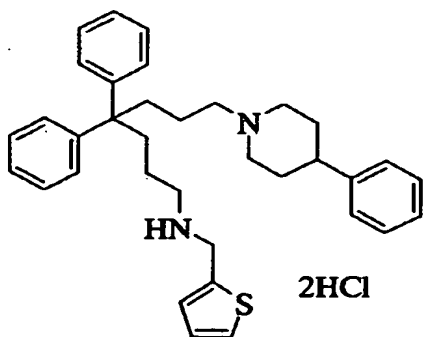
融点： 103-110℃

【0126】

実施例 12

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)アミン 2塩酸塩

【化 98】



N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフエンカルボキサミドのフリー体(300 mg)のTHF (5 ml) 溶液に水素化アルミニウムリチ

ウム(114 mg)のTHF (5 ml) 懸濁液を氷冷下に加え、12時間加熱環流した。反応終了後、1規定水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり滴下し、析出した結晶をろ去後、ろ液を濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して標題化合物 (300 mg) をアモルファス晶で得た。得られた化合物の一部を塩酸塩とし、クロロホルム-IPEから再結晶した。

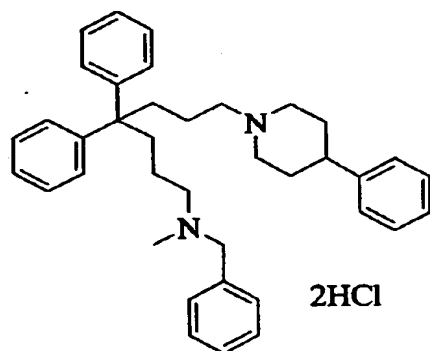
融点： 120-125℃.

【0 1 2 7】

### 実施例 1 3

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミン 2塩酸塩

【化 9 9】



N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アミン(175 mg)のアセトニトリル (5 ml) -37%ホルマリン (0.3 ml) 溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (31 mg) および酢酸 (0.5 ml) を加え室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して精製し、塩酸塩とした後に、クロロホルム-IPEで再結晶して標題化合物(130mg)を得た。

融点： 115-120℃.

【0 1 2 8】

### 製剤例 1 A

- |                  |           |
|------------------|-----------|
| (1)参考例IIA-45の化合物 | 1 0 . 0 g |
| (2)乳糖            | 6 0 . 0 g |

(3) コーンスターチ 35.0g

(4) ゼラチン 3.0g

(5) ステアリン酸マグネシウム 2.0g

参考例IIA-45で得られた化合物10.0gと乳糖60.0gおよびコーンスターチ35.0gの混合物を10重量%ゼラチン水溶液30ml（ゼラチンとして3.0g）を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0gと混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して1000錠のコート錠を得た。

#### 製剤例2A

(1) 参考例IIA-45の化合物 10.0g

(2) 乳糖 70.0g

(3) コーンスターチ 50.0g

(4) 可溶性デンプン 7.0g

(5) ステアリン酸マグネシウム 3.0g

参考例IIA-45で得られた化合物10.0gとステアリン酸マグネシウム3.0gを可溶性デンプンの水溶液70ml（可溶性デンプンとして7.0g）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0gおよびコーンスターチ50.0gと混合した。混合物を圧縮して1000錠の錠剤を得た。

【0129】

#### 製剤例1B

(1) 参考例4B-2の化合物 10.0g

(2) 乳糖 60.0g

(3) コーンスターチ 35.0g

(4) ゼラチン 3.0g

(5) ステアリン酸マグネシウム 2.0g

参考例4B-2で得られた化合物10.0gと乳糖60.0gおよびコーンスターチ35.0gの混合物を10重量%ゼラチン水溶液30ml（ゼラチンとし

て 3.0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤をミツロウで艶出して 1000 錠のコート錠を得た。

## 【0130】

## 製剤例 2 B

(1) 参考例 4 B-2 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	70.0 g
(3) コーンスターチ	50.0 g
(4) 可溶性デンプン	7.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

参考例 4 B-2 で得られた化合物 10.0 g とステアリン酸マグネシウム 3.0 g を可溶性デンプンの水溶液 70 ml (可溶性デンプンとして 7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 g およびコーンスターチ 50.0 g と混合した。混合物を圧縮して 1000 錠の錠剤を得た。

## 【0131】

## 製剤例 1 C

(1) 参考例 5 C-3 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	60.0 g
(3) コーンスターチ	35.0 g
(4) ゼラチン	3.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

参考例 5 C-3 で得られた化合物 10.0 g と乳糖 60.0 g およびコーンスターチ 35.0 g の混合物を 10 重量%ゼラチン水溶液 30 ml (ゼラチンとして 3.0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤をミツロ

ウで艶出して1000錠のコート錠を得た。

【0132】

製剤例 2C

(1) 参考例 5C-3 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	70.0 g
(3) コーンスターチ	50.0 g
(4) 可溶性デンプン	7.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

参考例 5C-3 で得られた化合物 10.0 g とステアリン酸マグネシウム 3.0 g を可溶性デンプンの水溶液 70 ml (可溶性デンプンとして 7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 g およびコーンスターチ 50.0 g と混合した。混合物を圧縮して 1000 錠の錠剤を得た。

【0133】

製剤例 1D

(1) 実施例 1 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	60.0 g
(3) コーンスターチ	35.0 g
(4) ゼラチン	3.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

実施例 1 で得られた化合物 10.0 g と乳糖 60.0 g およびコーンスターチ 35.0 g の混合物を 10 重量%ゼラチン水溶液 30 ml (ゼラチンとして 3.0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤をミツロウで艶出して 1000 錠のコート錠を得た。

【0134】

製剤例 2D

(1) 実施例 1 の化合物	10.0 g
----------------	--------

(2) 乳糖	70.0 g
(3) コーンスターチ	50.0 g
(4) 可溶性デンプン	7.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

実施例 1 で得られた化合物 10.0 g とステアリン酸マグネシウム 3.0 g を可溶性デンプンの水溶液 70 ml (可溶性デンプンとして 7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 g およびコーンスターチ 50.0 g と混合した。混合物を圧縮して 1000 錠の錠剤を得た。

# 【0135】

参考例 1 E ラット脳由来 cDNA を用いた PCR 法による ラット SLC-1 受容体 cDNA の増幅

ラット脳由来 poly (A) <sup>+</sup>RNA (クローンテック社) を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラ RNA PCR ver. 2 キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号: 1 および 2 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅を行なった。合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA 鋳型 5  $\mu$ l、合成 DNA プライマー各 0.4  $\mu$ M、0.25 mM dNTPs、pfu (ストラタジーン社) DNA ポリメラーゼ 0.5  $\mu$ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50  $\mu$ l とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94  $^{\circ}$ C  $\cdot$  60 秒の加熱の後、94  $^{\circ}$ C  $\cdot$  60 秒、60  $^{\circ}$ C  $\cdot$  30 秒、72  $^{\circ}$ C  $\cdot$  150 秒のサイクルを 35 回繰り返し、最後に 72  $^{\circ}$ C で 10 分間反応させた。増幅産物の確認は、0.8% アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

# 【0136】

参考例 2 E PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1 E で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 % の低融点アガロースゲルを用



いて分離し、バンドの部分をカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script<sup>TM</sup> Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) XL-1 Blue（ストラタジーン）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体*E. coli* XL-1 Blue/ラットSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた3クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラットSLC-1タンパク質（配列番号：3）をコードするcDNA配列（Lakaye, B. et al. *Biochim. Biophys. Acta*, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) の5'側にSal I認識配列が付加し、3'側にSpe I認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した（配列番号：4）。

【0137】

#### 参考例3 E ラットSLC-1発現CHO細胞の作製

参考例2 Eで配列が確認されたラット脳由来のSLC-1の全長アミノ酸配列をコードし、5'側にSal I認識配列が付加し、また3'側にSpe I認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111 H（Hinuma, S. et al. *Biochim. Biophys. Acta*, Vol. 1219, pp. 251-259 (199

4) 記載のpAKK01.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKK0- SLC-1を構築した。

pAKK0- SLC-1で形質転換したE. coli DH5 (トーヨーボー)を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社)を用いてpAKK0- SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellPfect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr<sup>-</sup>細胞に導入した。10  $\mu$ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に $5 \times 10^5$ または $1 \times 10^6$ 個のCHO dhfr<sup>-</sup>細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM  $\alpha$ 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM  $\alpha$ 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

【0138】

参考例 4 E 全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-1細胞株の選択

参考例 3 Eで樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに $2.5 \times 10^4$ 個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、<sup>35</sup>Sラベルした配列番号: 5のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

参考例 5 E ヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来cDNA library (SUPERScript<sup>TM</sup> cDNA Library; GIBCOBRL社)を、Genetrapp<sup>er</sup> cDNA p s i t i v e s e l e c t i o n s y s t e m (GIBCOBRL社)のマニュアルに従って、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNAにnickを入れた後、エシ

ェリヒア コリ エキソヌクレアーゼ IIIで消化することにより、1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA libraryを調製した。

Kolakowski Jr.ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号：6の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1434-1451に相当) の3'末端にbiotin-14-dCTPをTerminal Deoxynucleotidyl Transferaseを用いて付加し、biotin化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA library 4 $\mu$ gを95℃で1分保温した後、氷上で急冷し、biotin化オリゴヌクレオチド20 ngを加え、37℃で1時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL社)を用いて、biotin化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした1本鎖ヒト胎児脳由来cDNAを単離し、Kolakowski Jr.らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) に基づいて作製した配列番号：7の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1011-1028に相当) 50ngをプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2本鎖プラスミドとした。

#### 【 0 1 3 9 】

参考例 6 E 単離したヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの塩基配列の決定

参考例 5 E で得られたプラスミドをELECTROMAX<sup>TM</sup> DH10B<sup>TM</sup> Cellsにエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリン及びX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体E. coli. DH10B/hSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号：8に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列 (配列番号：9) は、Lakayeらの報告 (Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220) において、ヒトSLC-1の配列を含むヒト染色

体DNA配列 (accession number:Z86090) をもとにしてラットSLC-1から類推された配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在することを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8を I F O および N I B H に寄託した。

## 【0140】

参考例 7 E ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅

ジントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号：10および11の合成DNAプライマーと配列番号：12および13の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅DNAをヒトSLC-1(S)と、後者の増幅DNAをヒトSLC-1(L)と命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒトSLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミド鋳型5  $\mu$ l、合成DNAプライマー各0.4  $\mu$ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5  $\mu$ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50  $\mu$ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を使い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、57℃・60秒、72℃・150秒のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。また、ヒトSLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミド鋳型5  $\mu$ l、合成DNAプライマー各0.4  $\mu$ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5  $\mu$ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50  $\mu$ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を使い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・60秒、72℃・3分のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

## 【0141】

参考例 8 E PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDN

## A部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例 7 E で行なったPCR後の反応産物は0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script<sup>TM</sup> Amp SK<sup>(+)</sup>クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK<sup>(+)</sup>へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 $\alpha$  competent cell（トヨーボ）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1 (S)の形質転換体*E. coli* DH5 $\alpha$  /hSLC-1(S)とヒトSLC-1 (L)の形質転換体*E. coli* DH5 $\alpha$  /hSLC-1(L)を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：10および11の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：14）およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：12および13の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：15）にそれぞれ一致した。

【0142】

参考例 9 E ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の作製

参考例 8 E で配列が確認されたヒトSLC-1(S)と、ヒトSLC-1(L)が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal Iおよび

Spe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H (Hinuma, S. et al. *Bi chim. Biophys. Acta*, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1.1 1Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)を構築した。

pAKKO-hSLC-1(S)およびpAKKO-hSLC-1(L)で形質転換した*E. coli* DH5 $\alpha$  (トーヨーボー)を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社)を用いてpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellPfect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr<sup>-</sup>細胞に導入した。10  $\mu$ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に $5 \times 10^5$ または $1 \times 10^6$ 個のCHO dhfr<sup>-</sup>細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM $\alpha$ 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM $\alpha$ 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。

#### 【0143】

参考例10E ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

参考例9Eで樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L)株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに $2.5 \times 10^4$ 個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、<sup>35</sup>Sラベルした配列番号: 16のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNAseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。 mRNA発現量の高い7クローンの中から、特にクロー

ン番号57を主に用いた。

# 【0144】

## 試験例 1 被験化合物のGTPγSバインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参考例 10 E で得られたヒトSLC-1発現CHO細胞クローン57および参考例 4 E で得られたラットSLC-1発現CHO細胞クローン44を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) にヒト、およびラットSLC-1発現CHO細胞( $1 \times 10^8$ 個)を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO<sub>3</sub>、5 mM EDTA、pH 7.5)を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl<sub>2</sub>、100 mM NaCl、1 mM GDP (グアノシン5'-二リン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1 mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイ バッファーに懸濁し、分注後 -80° Cで保存し、使用の都度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の96穴プレートに、アッセイバッファーで希釈したSLC-1発現CHO細胞膜画分17 μlを分注した後、DMSO溶液で希釈した $3 \times 10^{-10}$  M MCH 2 ml、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2 ml、および [<sup>35</sup>S]-Guanosine5'-(γ-thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25 mlを、それぞれ添加した(細胞膜終濃度: 20 mg/ml、[<sup>35</sup>S]-Guanosine5'-(γ-thio) triphosphate終濃度: 0.33 nM)。この反応液を25℃で1時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液(50 mM Tris-HCl緩衝液 pH7.5) 300 mlで3回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを50 ml添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率 (%) = (化合物と MCHを添加したときの放射活性 - DMSO溶液を添加し

たときの放射活性) / ( MCHを添加したときの放射活性 - DMSO溶液を添加したときの放射活性) × 100として、結合阻害率 (%) から化合物の  $IC_{50}$  値を算出した。結果を〔表 1〕に示す。

〔表 1〕

化合物	阻害活性( $IC_{50}$ : nM)
-----	-----------------------

参考例 IIA - 5	1 0 0
-------------	-------

実施例 1	5
-------	---

【 0 1 4 5 】

【発明の効果】

化合物 (I) またはその塩は、優れた MCH 拮抗作用を有しており、メラニン凝集ホルモンに起因する疾患 (例えば、肥満症など) の予防・治療剤として有用である。

【 0 1 4 6 】

【配列表】

[SEQUENCE LISTING]

<110> Takeda Chemisrty Industries, Ltd.

<120> MCH Receptor Antagonist

<130> A99200

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32

<210> 2

<211> 32



<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

<400> 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn

1 5 10 15

Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg

20 25 30

Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly

35 40 45

Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala

50 55 60

Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile

65 70 75 80

Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met

85 90 95

Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly

100 105 110

Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe

115 120 125

Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala

130 135 140

Thr Val His Pr Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala  
145 150 155 160

Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr  
165 170 175

Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val  
180 185 190

Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe  
195 200 205

Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile  
210 215 220

Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala  
225 230 235 240

Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg  
245 250 255

Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr  
260 265 270

Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr  
275 280 285

Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser  
290 295 300

Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys  
305 310 315 320

Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr  
325 330 335

Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly  
340 345 350

Thr

<210> 4

<211> 1074

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Rat

&lt;400&gt; 4

GTCGACATGG	ATCTGCAAAC	CTCGTTGCTG	TCCACTGGCC	CCAATGCCAG	CAACATCTCC	60
GATGGCCAGG	ATAATCTCAC	ATTGCCGGGG	TCACCTCCTC	GCACAGGGAG	TGTCTCCTAC	120
ATCAACATCA	TTATGCCTTC	CGTGTTTGGT	ACCATCTGTC	TCCTGGGCAT	CGTGGGAAAC	180
TCCACGGTCA	TCTTTGCTGT	GGTGAAGAAG	TCCAAGCTAC	ACTGGTGCAG	CAACGTCCCC	240
GACATCTTCA	TCATCAACCT	CTCTGTGGTG	GATCTGCTCT	TCCTGCTGGG	CATGCCTTTC	300
ATGATCCACC	AGCTCATGGG	GAACGGCGTC	TGGCACTTTG	GGGAAACCAT	GTGCACCCTC	360
ATCACAGCCA	TGGACGCCAA	CAGTCAGTTC	ACTAGCACCT	ACATCCTGAC	TGCCATGACC	420
ATTGACCGCT	ACTTGGCCAC	CGTCCACCCC	ATCTCCTCCA	CCAAGTCCG	GAAGCCCTCC	480
ATGGCCACCC	TGGTGATCTG	CCTCCTGTGG	GCGCTCTCCT	TCATCAGTAT	CACCCCTGTG	540
TGGCTCTACG	CCAGGCTCAT	TCCCTTCCCA	GGGGGTGCTG	TGGGCTGTGG	CATCCGCCTG	600
CCAAACCCGG	ACACTGACCT	CTACTGGTTC	ACTCTGTACC	AGTTTTTCCT	GGCCTTTGCC	660
CTTCCGTTTG	TGGTCATTAC	CGCCGCATAC	GTGAAAATAC	TACAGCGCAT	GACGTCTTCG	720
GTGGCCCCAG	CCTCCCAACG	CAGCATCCGG	CTTCGGACAA	AGAGGGTGAC	CCGCACGGCC	780
ATTGCCATCT	GTCTGGTCTT	CTTTGTGTGC	TGGGCACCCT	ACTATGTGCT	GCAGCTGACC	840
CAGCTGTCCA	TCAGCCGCCC	GACCCTCACG	TTTGTCTACT	TGTACAACGC	GGCCATCAGC	900
TTGGGCTATG	CTAACAGCTG	CCTGAACCCC	TTTGTGTACA	TAGTGCTCTG	TGAGACCTTT	960
CGAAAACGCT	TGGTGTGTG	AGTGAAGCCT	GCAGCCCAGG	GGCAGCTCCG	CACGGTCAGC	1020
AACGCTCAGA	CAGCTGATGA	GGAGAGGACA	GAAAGCAAAG	GCACCTGAAC	TAGT	1074

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 262

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Rat

&lt;400&gt; 5

GCGAAUUGGG	UACCGGGCCC	CCCCUCGAGG	UCGACGGUAU	CGAUAAGCUU	GAUAUCGAAU	60
UCCUGCAGCC	CGGGGGAUCC	GCCCACUAGU	UCAGGUGCCU	UUGC UUUCUG	UCCUCUCCUC	120
AUCAGCUGUC	UGAGCGUUGC	UGACCGUGCG	GAGCUGCCCC	UGGGCUGCAG	GCUUCACUGA	180

CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240  
GCUGUUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

---

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

CAACAGCTGC CTCAACCC 18

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

CCTGGTGATC TGCCTCCT 18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Human

<400> 8

TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60  
GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120  
GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180  
CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240  
ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300  
CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360

ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAAGTCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420  
AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480  
CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540  
CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600  
AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660

---

TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720  
CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTTCCCAGGA 780  
GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AACCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840  
CTGTACCAGT TTTTCCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900  
AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCGCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960  
CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020  
GCACCCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCCGCCCAGC CCTCACCTTT 1080  
GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140  
GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTCGGT GAAGCCTGCA 1200  
GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260  
AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400> 9

MeT Ser Val Gly Ala MeT Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu  
1 5 10 15  
Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn  
20 25 30  
Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro  
35 40 45  
Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala  
50 55 60

Thr Gly Thr Gly Trp MeT Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pr	Thr Gly
65	70 75 80
Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala	
85	90 95
Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile MeT	
100	105 110
Pr Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser	
115	120 125
Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn	
130	135 140
Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu	
145	150 155 160
Phe Leu Leu Gly MeT Pro Phe MeT Ile His Gln Leu MeT Gly Asn Gly	
165	170 175
Val Trp His Phe Gly Glu Thr MeT Cys Thr Leu Ile Thr Ala MeT Asp	
180	185 190
Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala MeT Ala Ile	
195	200 205
Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg	
210	215 220
Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser	
225	230 235 240
Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe	
245	250 255
Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr	
260	265 270
Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu	
275	280 285
Pr Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg MeT	

290	295	300
Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr		
305	310	315 320
Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val		
325	330	335

---

Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser		
340	345	350
Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu		
355	360	365
Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys		
370	375	380
Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln		
385	390	395 400
Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg		
405	410	415
Thr Glu Ser Lys Gly Thr		
420		

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C 31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C 31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 12

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 13

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400> 14

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60

GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120

ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCCGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180

TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240



GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC 300  
 ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC 360  
 ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC 420  
 ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT 480  
 GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540  
 TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATACGCCTG 600  
 CCCAACCCAG AACTGACCT CTACTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660  
 CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA 720  
 GTGGCCCCCG CCTCCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780  
 ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840  
 CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900  
 TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTT 960  
 CGCAAACGCT TGGTCCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020  
 AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60  
 CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCTTCCC AACTGCGGGG CTTGCGCTCC 120  
 GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180  
 TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240  
 CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300  
 ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCCGGCAC 360  
 CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAAGTC CACGGTCATC TTCGCGGTCTG TGAAGAAGTC 420  
 CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480  
 TCTCCTCTTT CTCCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540  
 GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600

CAGCACCTAC	ATCCTGACCG	CCATGGCCAT	TGACCGCTAC	CTGGCCACTG	TCCACCCCAT	660
CTCTTCCACG	AAGTTCCGGA	AGCCCTCTGT	GGCCACCCTG	GTGATCTGCC	TCCTGTGGGC	720
CCTCTCCTTC	ATCAGCATCA	CCCCTGTGTG	GCTGTATGCC	AGACTCATCC	CCTTCCCAGG	780
AGGTGCAGTG	GGCTGCGGCA	TACGCCTGCC	CAACCCAGAC	ACTGACCTCT	ACTGGTTCAC	840
CCTGTACCAG	TTTTTCCTGG	CCTTTGCCCT	GCCTTTTGTG	GTCATCACAG	CCGCATACGT	900
<hr/>						
GAGGATCCTG	CAGCGCATGA	CGTCCTCAGT	GGCCCCCGCC	TCCCAGCGCA	GCATCCGGCT	960
GCGGACAAAG	AGGGTGACCC	GCACAGCCAT	CGCCATCTGT	CTGGTCTTCT	TTGTGTGCTG	1020
GGCACCCCTAC	TATGTGCTAC	AGCTGACCCA	GTTGTCCATC	AGCCGCCCCG	CCCTCACCTT	1080
TGTCTACTTA	TACAATGCGG	CCATCAGCTT	GGGCTATGCC	AACAGCTGCC	TCAACCCCTT	1140
TGTGTACATC	GTGCTCTGTG	AGACGTTCCG	CAAACGCTTG	GTCCTGTCGG	TGAAGCCTGC	1200
AGCCCAGGGG	CAGCTTCGCG	CTGTCAGCAA	CGCTCAGACG	GCTGACGAGG	AGAGGACAGA	1260
AAGCAAAGGC	ACCTGAACTA	GTT				1283

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Human

<400> 16

CAAAAGCUGG	AGCUCCACCG	CGGUGGCGGC	CGCUCUAGCC	CACUAGUUCA	GGUGCCUUUG	60
CUUUCUGUCC	UCUCCUCGUC	AGCCGUCUGA	GCGUUGCUGA	CAGCGCGAAG	CUGCCCCUGG	120
GCUGCAGGCU	UCACCGACAG	GACCAAGCGU	UUGCGGAACG	UCUCACAGAG	CACGAUGUAC	180
ACAAAGGGGU	UGAGGCAGCU	GUUGGCAUAG	CCCAAGCUGA	UGGCCGCAUU	GUAUAAGUAG	240
ACAAAGGUGA	GGGUCGGGCG	GCUGAUGGAC	AACUGGGUCA	GCUGUAGCAC	AUAGUAGGGU	300
GCCCAGCACA	CAAAGAAGAC	CAGACAGAUG	GCGAUGGCUG	UGCGGGUCAC	CCUCUUUGUC	360
CGCAGCCGGA	UGCUGCGCUG	GGAGGCGGGG	GCCACUGAGG	ACGUCAUGCG	CUGCAGGAUC	420

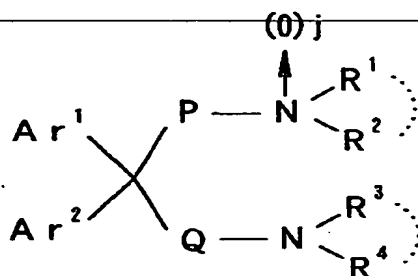
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたメラニン凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】 式

【化 1】



〔式中、 $\text{Ar}^1$ 及び $\text{Ar}^2$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、 $\text{P}$ 及び $\text{Q}$ は炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^3$ は(i)アシル基又は(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^4$ は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基又は(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを、 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ あるいは $\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合性含窒素複素環基を形成していてもよく、 $j$ は0又は1を示す、〕で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

---

1. 変更年月日	1992年 1月22日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名	武田薬品工業株式会社

参考例II-30: 4-(4-メトキシフェニル)-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-31: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

参考例II-32: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(メシルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

参考例II-33: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-34: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-5, 5-ジフェニルヘキサン 2塩酸塩

参考例IIA-35: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキサン 2塩酸塩

参考例IIA-36: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-6-(トシルアミノ)ヘキサン 塩酸塩

参考例II-37: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例II-38: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例II-39: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

【0055】

参考例1B-1: 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B - 2 : 5 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ]  
- 1 - ホルミルアミノ - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 1 B - 3 : 1 - ホルミルアミノ - 5 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピ  
ペリジノ ) - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B - 4 : 5 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) - 4 - ヒドロ  
キシピペリジノ ] - 1 - ホルミルアミノ - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B - 5 : 5 - [ 4 - [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ]  
- 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 1 - ホルミルアミノ - 2 , 2 - ジフェニルペン  
タン 塩酸塩

参考例 1 B - 6 : 5 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピ  
ペリジノ ] - 1 - ホルミルアミノ - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B - 7 : 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラ  
ヒドロピリジン - 1 - イル ] - 1 - ホルミルアミノ - 2 , 2 - ジフェニルペンタ  
ン 塩酸塩

参考例 1 B - 8 : 1 - ホルミルアミノ - 2 , 2 - ジフェニル - 5 - ( 4 - フェニ  
ルピペリジノ ) ペンタン

参考例 1 B - 9 : 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペリジノ ] - 1 - ホルミ  
ルアミノ - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B - 1 0 : 7 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリ  
ジノ ] - 1 - ホルミルアミノ - 4 , 4 - ジフェニルヘプタン 塩酸塩

参考例 2 B - 1 : 5 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリ  
ジノ ] - 1 - ホルミルアミノ - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 2 B - 2 : 1 - ホルミルアミノ - 5 - [ 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 4 - メト  
キシフェニル ) ピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 2 B - 3 : 1 - ホルミルアミノ - 5 - [ 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - ピリ  
ジル ) ピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 3 B - 1 : 1 - アセチルアミノ - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4  
- ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3B-2 : 1-アセトアセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3B-3 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] スクシナムイド酸エチル 塩酸塩

参考例 3B-4 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] スクシナムイド酸

参考例 3B-5 : 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレア

参考例 3B-6 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] メタンスルホンアミド 塩酸塩

参考例 3B-7 : フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] カルバメート

参考例 3B-8 : 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンタン 2塩酸塩

参考例 3B-9 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3B-10 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3B-11 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチル

【0056】

実施例 1 : ペンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

実施例 2 : tert-ブチル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

実施例 3 : 4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチルアミン 2塩酸塩

実施例 4 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-4-メチ

ルベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

実施例 5 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アセタミド 塩酸塩

実施例 6 : N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アミン 2塩酸塩

実施例 7 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩

実施例 8 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩

実施例 9 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベンジル)アミン 2塩酸塩

実施例 10 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミド 塩酸塩

実施例 11 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミド 塩酸塩

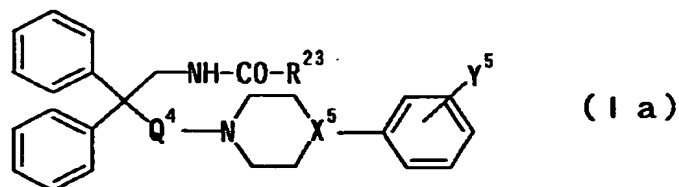
実施例 12 : N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)アミン 2塩酸塩

実施例 13 : N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミン 2塩酸塩

【0057】

上記の化合物 (I) のうち、式

【化 8 2】



〔式中、 $R^{23}$ は $C_{7-15}$ アラルキルオキシカルボニルアミノ（例、ベンジルオキシカルボニルアミノ）を有する $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなど）を、 $Q^4$ は $C_{1-3}$ アルキレン基（例、メチレン、エチレン、プロピレン）



を、 $X^5$ はCH、CH-OHまたはNを、 $Y^5$ は水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子）を示す〕で表わされる化合物またはその塩は新規な化合物である。

$R^{23}$ としては、ベンジルオキシカルボニルアミノなどを有する $C_{1-3}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）などが好ましい。

$Q^4$ としては、プロピレンが好ましい。

$Y^5$ としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子が好ましい。

#### 【0058】

本発明の化合物（I a）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I a）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I a）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I a）に変化する化合物であってよい。

化合物（I a）のプロドラッグとしては、化合物（I a）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I a）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I a）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I a）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I a）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I a）から製造することができる。

また、本発明の化合物(Ia)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(Ia)に変化するものであってもよい。

## 【0059】

化合物(I)が塩を形成し、それが医薬品として用いられる場合、それは医薬的に許容される塩が好ましい。

医薬的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩および硝酸塩のような無機酸塩との塩、または酢酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パルミチン酸、サリチル酸塩およびステアリン酸塩のような有機酸との塩が用いられるが、これらの塩に限定されるものではない。

本発明の剤に使用される化合物(I)またはその塩は、自体公知の方法、例えば、特開平8-253447号公報、特開平10-81665号公報、特開平11-71350号公報などに記載されている方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

## 【0060】

化合物(I)またはその医薬的に許容される塩は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

したがって、化合物(I)またはその医薬的に許容される塩を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤(以下、MCH拮抗剤と略記することがある)は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCHに起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば、肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic besity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)]

、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満 (infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症 (alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、  
 摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害などが挙げられる。

また、化合物(I)またはその医薬的に許容される塩は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。

さらに、化合物またはその医薬的に許容される塩は、摂食抑制薬としても有用である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

#### 【0061】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物(I)、(Ia)またはその医薬的に許容される塩を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カ

ルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）などが挙げられる。

【 0 0 6 2 】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

## 【0063】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤；注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

本発明のMCH拮抗剤中の化合物(I)またはその医薬的に許容させる塩の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物(Ia)またはその医薬的に許容させる塩の含有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0.1ないし100重量%である。

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約60kg)に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物(I)、(Ia)またはその医薬的に許容される塩として、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

## 【0064】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば、「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えば、インスリン抵抗性改善薬、インスリン

ン分泌促進薬、ビグアナイド剤、インスリン、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、 $\beta$ 3 アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えば、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えば、スルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えば、トルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えば、レパグリニド、ナテグリニド、KAD-1229、JTT-608などが挙げられる。

#### 【0065】

ビグアナイド剤としては、例えば、メトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えば、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9（w/w）%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

$\beta$ 3 アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-196085、SB-226552などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えば、エルゴセット、プラムリンタイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えば、トルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えば、ピマゲジンなどが挙げられる。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えば、NGF、LY-333531などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimagedline；ALT-711) などが挙げられる。

#### 【0066】

上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えば、リパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えば、オルリスタットなどが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えば、マジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミンなどが挙げられる。

上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えば、リプスタチンなどが挙げられる。

上記「高血圧治療薬」としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えば、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、(塩酸) デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、(塩酸) マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えば、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えば、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121などが挙げられる。

アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えば、ロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルペサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬としては、例えば、プラバスタチンおよびそのナトリウム塩、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチルなどが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えば、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

上記「関節炎治療薬」としては、例えば、イブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えば、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

#### 【0067】

前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、-(1) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを同時に製



剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物; 併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【0068】

【発明の実施の形態】

本発明は、さらに下記の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は、0ないし30℃を示し、その他の定義は、次の意味を示す。

- s : シングレット(singlet)
- d : ダブレット(doublet)
- t : トリプレット(triplet)
- q : クアルテット(quartet)
- m : マルチプレット(multiplet)
- br : ブロード(broad)
- ABq : ABクアルテット (ABquartet)
- dd : ダブルダブレット (double doublet)
- J : カップリング定数(coupling constant)
- Hz : ヘルツ(Hertz)
- $\text{CDCl}_3$  : 重クロロホルム

- THF : テトラヒドロフラン  
 DMF : N,N-ジメチルホルムアミド  
 DMSO : ジメチルスルホキシド  
<sup>1</sup>H-NMR : プロトン核磁器共鳴 (測定はフリー体を用いた)

【0069】

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

- DNA : デオキシリボ核酸  
 cDNA : 相補的デオキシリボ核酸  
 A : アデニン  
 T : チミン  
 G : グアニン  
 C : シトシン  
 RNA : リボ核酸  
 mRNA : メッセンジャーリボ核酸  
 dATP : デオキシアデノシン三リン酸  
 dTTP : デオキシチミジン三リン酸  
 dGTP : デオキシグアノシン三リン酸  
 dCTP : デオキシシチジン三リン酸  
 ATP : アデノシン三リン酸  
 EDTA : エチレンジアミン四酢酸  
 SDS : ドデシル硫酸ナトリウム  
 EIA : エンザイムイムノアッセイ

【0070】

- Gly : グリシン  
 Ala : アラニン

Val	: バリン
Leu	: ロイシン
Ile	: イソロイシン
Ser	: セリン
Thr	: スレオニン
Cys	: システイン
Met	: メチオニン
Glu	: グルタミン酸
Asp	: アスパラギン酸
Lys	: リジン
Arg	: アルギニン
His	: ヒスチジン
Phe	: フェニルアラニン
Tyr	: チロシン
Trp	: トリプトファン
Pro	: プロリン
Asn	: アスパラギン
Gln	: グルタミン
pG1	: ピログルタミン酸
Me	: メチル基
Et	: エチル基
Bu	: ブチル基
Ph	: フェニル基
TC	: チアソリジン-4 (R) -カルボキサミド基

【0071】

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Tos	: p-トルエンシルホニル
CHO	: ホルミル

Bz1	: ベンジル
Cl <sub>2</sub> Bz1	: 2, 6-ジクロロベンジル
Bom	: ベンジルオキシメチル
Z	: ベンジルオキシカルボニル
Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Boc	: t-ブトキシカルボニル
DNP	: ジニトロフェノール
Trt	: トリチル
Bum	: t-ブトキシメチル
Fmoc	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
HOBt	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
HOObt	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ- 1, 2, 3-ベンゾトリアジン
HONB	: 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカル ボジイミド
DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

【0072】

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：2〕

ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：3〕

ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：4〕

5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

〔配列番号：6〕

ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：7〕

ヒトSLC-1をコードするcDNAを2本鎖にするために使用したプライマーを示す。

〔配列番号：8〕

ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

〔配列番号：9〕

ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：10〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：11〕

ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：12〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：13〕

ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：14〕

5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：15〕

5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：16〕

ヒトSLC-1(S) 発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L) 発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

【0073】

参考例 6D で得られた配列番号：9 で表される塩基配列をコードする DNA を含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 は、平成 11 年 2 月 1 日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所（NIBH）に寄託番号 FERM BP-6632 として、平成 11 年 1 月 21 日から財団法人・発酵研究所（IFO）に寄託番号 IFO 16254 として寄託されている。

【0074】

【実施例】

以下の参考例 IA～IVA は、特開平 8-253447 号公報に従って製造することができる。

参考例 IA-1：1-（5-アミノ-4，4-ジフェニルペンチル）-4-フェニルピペリジン 1-（5-ホルムアミノ-4，4-ジフェニルペンチル）-4-フェニルピペリジン

参考例 IA-2：3，4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-（5-アミノ-4，4-ジフェニルペンチル）スピロ〔ナフタレン-2（1H），2'-ピペリジン〕

参考例 IA-3：1-〔5-アミノ-4-（4-メトキシフェニル）-4-フェニルペンチル〕-4-フェニルピペリジン

参考例 IA-4：1-〔5-アミノ-4，4-ビス（4-クロロフェニル）ペンチル〕-4-（4-フルオロフェニル）ピペラジン

参考例 IA-5：3，4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-（6-アミノ-4，4-ジフェニルヘキシル）スピロ〔ナフタレン-2（1H），2'-ピペリジン〕

参考例 IA-6：3，4-ジヒドロ-6，7-ジメトキシ-1'-（7-アミノ-4，4-ジフェニルヘプチル）スピロ〔ナフタレン-2（1H），2'-ピペリジン〕

【0075】

参考例 IIA-1：1-（N，N-ジメチルアミノ）-4，4-ジフェニル-5-（ホルミルアミノ）ペンタン

参考例IIA-2 : 1 - (N-ベンジル-N-メチルアミノ) - 4, 4-ジフェニル-5-(ホルミルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-3 : 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(ホルホリノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-4 : 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-5 : 4, 4-ジフェニル-5-ホルミルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-6 : 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-7 : 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(5-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-8 : 1-ベンジルアミノ-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-9 : 1-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-10 : 4, 4-ジフェニル-1-(3-ニトロベンジルアミノ)-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

【0076】

参考例II-11 : 1-(3-アミノベンジルアミノ)-4, 4-ジフェニル-5-(トシルアミノ)ペンタン

参考例IIA-12 : 4, 4-ジフェニル-1-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルアミノ]-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-13 : 4, 4-ジフェニル-1-(2-ピコリルアミノ)-5-(トシルアミノ)ペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-14 : 4, 4-ジフェニル-1-(1-ヘキサメチレンイミノ)-5-(トシルアミノ)ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-15 : 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-

イル) - 5 - (トシルアミノ) ペンタン

参考例IIA-16: 4, 4-ジフェニル-1-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル] - 5 - (トシルアミノ) ペンタン 塩酸塩

参考例II-17: 4, 4-ジフェニル-5-メシルアミノ-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

参考例II-18: 5-ベンゼンスルホニルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン

参考例II-19: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) - 5 - (2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルアミノ) ペンタン

参考例II-20: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) - 5 - (2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアミノ) ペンタン

【0077】

参考例II-21: 4, 4-ジフェニル-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ) - 1 - (4-フェニルピペリジノ) ペンタン

参考例II-22: 4, 4-ジフェニル-5-(2-ナフチルスルホニルアミノ) - 1 - (4-フェニルピペリジノ) ペンタン

参考例II-23: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - (5-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' - ピペリジン] 2塩酸塩

参考例II-24: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - (5-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルペンチル) スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' - ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-25: 4-(4-クロロフェニル) - 5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ) ペンタン 塩酸塩

参考例IIA-26: 4-(4-クロロフェニル) - 5-ホルミルアミノ-4-フェニル-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ペンタン 2塩酸塩

参考例IIA-27: 4-(4-クロロフェニル) - 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル] - 5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン

2塩酸塩



参考例IIA-28: 4-(4-クロロフェニル)-1-[4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル]-5-ホルミルアミノ-4-フェニルペンタン

参考例IIA-29: 5-ホルミルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

参考例II-30: 4-(4-メトキシフェニル)-5-(1-ナフチルスルホニルアミノ)-4-フェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)ペンタン 塩酸塩

[0078]

参考例IIA-31: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(ホルミルアミノ)ペンタン  
2 塩酸塩

参考例II-32: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(メシルアミノ)ペンタン 2 塩酸塩

参考例II-33: 4, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-(トシルアミノ)ペンタン 2 塩酸塩

参考例IIA-34: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-5, 5-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

参考例IIA-35: 1-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-6-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキサン 2 塩酸塩

参考例IIA-36: 4, 4-ジフェニル-1-(4-フェニルピペリジノ)-6-(トシルアミノ)ヘキサン 塩酸塩

参考例II-37: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 2 塩酸塩

参考例II-38: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-トシルアミノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例II-39: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-(6-ベンジルアミ

ノ-4, 4-ジフェニルヘキシル)スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-40: 7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-[3-(メトキシカルボニル)ベンジルアミノ]ヘプタン 2塩酸塩

【0079】

参考例IIA-41: 7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニル-1-(β-フェネチルアミノ)ヘプタン 2塩酸塩

参考例IIA-42: 7-アセチルアミノ-1-[2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルアミノ)]-4, 4-ジフェニルヘプタン 2塩酸塩

参考例IIA-43: 7-アセチルアミノ-1-{N-ベンジル-N-[2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル)]アミノ}-4, 4-ジフェニルヘプタン 2塩酸塩

参考例IIA-44: 1'-(7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)-3, 4-ジヒドロ-8-メトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-45: 1'-(7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-46: 1'-(7-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IIA-47: 1'-[7-(シクロヘキシルアセチル)アミノ-4, 4-ジフェニルヘプチル]-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-48: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-ジフェニル-7-(フェニルアセチルアミノ)ヘプチル]スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-49: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-[4, 4-

ジフェニル-7-[(2-フルオロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-50: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-フルオロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

【0080】

参考例IIA-51: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-クロロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-52: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(3-ニトロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-53: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-ニトロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-54: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-メチルフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-55: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-56: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(2-メトキシフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-57: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(3-メトキシフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ[ナフタレン-2(1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IIA-58: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピ

ロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-59: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {7- [(3, 4-ジメトキシフェニルアセチル) アミノ] -4, 4-ジフェニルヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-60: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(3, 4-メチレンジオキシフェニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

【0081】

参考例IIA-61: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(フェノキシアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-62: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(2-チエニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-63: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(3-チエニルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-64: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(3-フェニルプロピオニル) アミノ] ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-65: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [{3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-66: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(1-ナフチルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-67: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- [(2-ナフチルアセチル) アミノ] ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IIA-68 : 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-  
ビス(4-フルオロフェニル) - 7- [(4-メトキシフェニルアセチル) アミ  
ノ] ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 塩酸塩  
【0082】

参考例IIIA-1 :

- (1) 4, 4-ジフェニル-5-ヒドロキシ-6-ヘプテンニトリル
- (2) 7- (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-  
2-スピロ-2' -ピペリジン-1' -イル) -4, 4-ジフェニル-5-ヘプ  
テンニトリル 塩酸塩
- (3) 1- (7-アミノ-4, 4-ジフェニル-2-ヘプテニル) -6', 7' -  
ジメトキシ-1', 2', 3', 4' -テトラヒドロナフタレン-2' -スピロ  
-2-ピペリジン

参考例IIIA-2 : N- (7- (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラ  
ヒドロナフタレン-2-スピロ-2' -ピペリジン-1' -イル) -4, 4-ジ  
フェニル-5-ヘプテニル) -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド  
塩酸塩

【0083】

参考例IVA-1 : 4, 4-ジフェニル-1- [(6-メトキシ-1, 2, 3, 4  
-テトラヒドロ-2-ナフチル) アミノ] -7- { [3- (4-メトキシフェニ  
ル) プロピオニル] アミノ} ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-2 : 4, 4-ジフェニル-1- [3- (4-メトキシフェニル) ピ  
ペリジノ] -7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘ  
プタン 塩酸塩

参考例IVA-3 : 4, 4-ジフェニル-1- (4-フェニルピペリジノ) -7-  
[ (3-フェニルプロピオニル) アミノ] ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-4 : 4, 4-ジフェニル-1- [4- (3-メトキシフェニル) ピ  
ペリジノ] -7- [ (3-フェニルプロピオニル) アミノ] ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-5 : 4, 4-ジフェニル-1- [4- (4-メトキシフェニル) ピ  
ペリジノ] -7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘ

ブタン 塩酸塩

参考例IVA-6: 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } -1- [2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3 (1H) -ベンズアゼピン-3-イル] ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-7: 1- [7-アセチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3 (1H) -ベンズアゼピン-3-イル] -4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-8: 4, 4-ジフェニル-1- (7, 8-ジメトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3 (1H) -ベンズアゼピン-3-イル) -7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-9: 1- (8, 9-ジメトキシ-6, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシン-3-イル) -4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-10: 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } -1- (シス-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ [f] キノリン-1-イル) ヘプタン 塩酸塩

【0084】

参考例IVA-11: 1- (3-アザ-6-メチル-1, 1a, 2, 3, 4, 4a-ヘキサヒドロ-9-フルオレノン-3-イル) -4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプタン 塩酸塩

参考例IVA-12: 3, 4-ジヒドロ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピロリジン] 塩酸塩

参考例IVA-13: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2' -ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IVA-14: 6-エトキシ-3, 4-ジヒドロ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル

｝スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-15: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-ジメチルアミノフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-16: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-フルオロフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-17: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {7- { [3- (4-クロロフェニル) プロピオニル] アミノ} -4, 4-ジフェニルヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-18: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {7- { [3- (3, 5-ジフルオロフェニル) プロピオニル] アミノ} -4, 4-ジフェニルヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-19: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-ピリジル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 2塩酸塩

参考例IVA-20: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [2- (5-メトキシインダン) カルボニル] アミノ} ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

【0085】

参考例IVA-21: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 塩酸塩

参考例IVA-22: 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1' - {4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕 -1-オン 塩酸塩

参考例IVA-23: 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-5-ニトロ-1' - {4

， 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-24 : 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-7-ニトロ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-25 : 7-アミノ-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2' -ピペリジン] 2塩酸塩

参考例IVA-26 : 7-アセチルアミノ-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-27 : 7-アセチル-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-28 : 3, 4-ジヒドロ-6, 7-メチレンジオキシ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-29 : 6, 7-ジエトキシ-3, 4-ジヒドロ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2' -ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-30 : 3, 4-ジヒドロ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { [3- (4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ } ヘプチル } スピロ [ナフタレン-2 (1H) , 2' -ヘキサメチレンイミン] 塩酸塩

[0086]

参考例IVA-31 : (+) -3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1' - { 4, 4-ジフェニル-7- { (4-メトキシフェニルアセチル) アミノ } ヘプチル } ス



スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-32: (-)-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-33: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-メトキシフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕-1-オン塩酸塩

参考例IVA-34: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-フルオロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-35: (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[(4-フルオロフェニルアセチル)アミノ]ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-36: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[[3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]アミノ]ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-37: (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[[3-(4-フルオロフェニル)プロピオニル]アミノ]ヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-38: (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{7-[[3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]アミノ]-4, 4-ジフェニルヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-39: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{7-[[3-(4-クロロフェニル)プロピオニル]アミノ]-4, 4-ジフェニルヘプチル}スピロ〔ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン〕塩酸塩

参考例IVA-40: (-)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[[3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル]ア

ミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

【0087】

参考例IVA-41 : (+)-3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[3-(4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペリジン] 塩酸塩

参考例IVA-42 : 3, 4-ジヒドロ-4'-{4, 4-ジフェニル-7-[3-(4-メトキシフェニル) プロピオニル] アミノ} ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 3'-モルホリン] 塩酸塩

参考例IVA-43 : 3, 4-ジヒドロ-7-メトキシ-4'-{4, 4-ジフェニル-7-[3-(4-メトキシフェニル) プロピオニルアミノ] ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 3'-モルホリン] 塩酸塩

参考例IVA-44 : 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-4'-{4, 4-ジフェニル-7-[3-(4-メトキシフェニル) プロピオニルアミノ] ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 3'-モルホリン] 塩酸塩

参考例IVA-45 : 3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-4'-メチル-1'-{4, 4-ジフェニル-7-[3-(4-メトキシフェニル) プロピオニルアミノ] ヘプチル} スピロ [ナフタレン-2 (1H), 2'-ピペラジン] 2塩酸塩

【0088】

参考例1B~40Bは、特開平10-81665号公報に従って製造することができる。

参考例1B-1 : 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例1B-2 : 5-[4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル]-1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

参考例1B-3 : 1-ホルミルアミノ-5-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-4 : 5- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-5 : 5- [4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-6 : 5- [4- (3, 5-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-7 : 5- [4- (4-クロロフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-8 : 1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニル-5- (4-フェニルピペリジノ) ペンタン

参考例 1 B-9 : 5- [4- (4-クロロフェニル) ピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 1 B-10 : 7- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-4, 4-ジフェニルヘプタン 塩酸塩

【0089】

参考例 2 B-1 : 5- [4- (4-フルオロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 2 B-2 : 1-ホルミルアミノ-5- [4-ヒドロキシ-4- (4-メトキシフェニル) ピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 2 B-3 : 1-ホルミルアミノ-5- [4-ヒドロキシ-4- (2-ピリジル) ピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 2塩酸塩

【0090】

参考例 3 B-1 : 1-アセチルアミノ-5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 B-2 : 1-アセトアセチルアミノ-5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3B-3 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] スクシナムド酸エチル 塩酸塩

参考例 3B-4 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] スクシナムド酸

参考例 3B-5 : 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-エチルウレア

参考例 3B-6 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] メタンスルホンアミド 塩酸塩

参考例 3B-7 : フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒ  
ドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] カルバメート

参考例 3B-8 : 1-アセチルアミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-  
4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンタン  
2 塩酸塩

参考例 3B-9 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] オキサミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3B-10 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸エチル 塩酸塩

参考例 3B-11 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸エチル

参考例 3B-12 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンチル] スクシナムド  
酸エチル 2 塩酸塩

【0091】

参考例 4B-1 : 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-ペンタメチレンウレア 塩酸  
塩

参考例 4B-2 : 1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(3-ヒドロキシプロピル)  
ウレア 塩酸塩

参考例 4 B - 3 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - ( 4 - ヒドロキシブチル ) ウレア 塩酸塩

参考例 4 B - 4 : 3 - [ 3 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] ウレイド ] プロピオン酸エチル

参考例 4 B - 5 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) ウレア

参考例 4 B - 6 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - ( 3 - ジエチルアミノプロピル ) ウレア

参考例 4 B - 7 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - [ 3 - ( 2 - ピロリドン - 1 - イル ) プロピル ] ウレア

参考例 4 B - 8 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - ( 2 - ピペリジノエチル ) ウレア

参考例 4 B - 9 : 2 - [ 3 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] ウレイド ] エタンスルホンアミド 塩酸塩

参考例 4 B - 1 0 : 2 - [ 3 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] ウレイド ] エタンスルホン酸

【 0 0 9 2 】

参考例 5 B - 1 : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] スクシンアミド酸

参考例 5 B - 2 : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] オキサミド酸

参考例 5 B-3 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] マロナミド酸

参考例 5 B-4 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グルタミド酸

参考例 5 B-5 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル] スクシンアミド酸

【0093】

参考例 6 B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グリシンエチルエステル 2塩酸塩

参考例 6 B-2 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-アミノ酪酸エチル 2塩酸塩

参考例 7 B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] グリシン

参考例 7 B-2 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-4-アミノ酪酸

【0094】

参考例 8 B-1 : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロパンアミド

参考例 8 B-2 : 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニル-1-(3-ピロリジン-1-イル)プロピオニルアミノ)ペンタン

参考例 8 B-3 : 5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピオニルアミノ]-2, 2-ジフェニルペンタン

【0095】

参考例 9 B : N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-(t-ブトキシカルボニル)アミノプロパンアミド

参考例 10B : N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3-アミノプロパンアミド 2 塩酸塩

参考例 11B : N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- (アセチルアミノ) プロパンアミド

参考例 12B : N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- (プロピオニルアミノ) プロパンアミド

参考例 13B : 1- [4, 4-ジフェニル-5- (フェニルオキシカルボニルアミノ) ペンタノイル] -4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジン

参考例 14B : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニル-5-オキソペンチル] -3- [3- (ヒドロキシ) プロピル] ウレア

参考例 15B : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニル-5-オキソペンチル] -3- [3- (ジメチルアミノ) エチル] ウレア

参考例 16B : 1- (5-アセチルアミノ-4, 4-ジフェニルペンタノイル) -4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジン

参考例 17B : N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニル-5-オキソペンチル] スクシニアミド酸エチル

参考例 18B : N- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニル-5-オキソペンチル] スクシニアミド酸

参考例 19B : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニル-5-オキソペンチル] -3- [3- (2-オキソ-1-ピロリジノ) プロピル] ウレア

参考例 20B : 5- [3- (4-クロロフェニル) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] -2, 2-ジフェニル-1ホルミルペンタナミン

【0096】

参考例 21B : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -3-ヒドロキシピペリジ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- [3- (ヒドロキシ) プロピル] ウレア

参考例 22B : 1-ホルミルアミノ- [5- [4-ヒドロキシ-4- (4-クロロフェニル) ヘキサメチレンイミン-1-イル] -2, 2-ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 23B : 5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノ-2-フェニル-2- (2-チエニル) ペンタン 塩酸塩

参考例 24B : 2, 2-ビス (4-クロロフェニル) -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -1-ホルミルアミノペンタン 塩酸塩

参考例 25B : N- [2, 2-ビス (4-クロロフェニル) -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ]] ペンチルスクシニアミド酸エチル 塩酸塩

参考例 26B : N- [2, 2-ビス (4-クロロフェニル) -5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ]] ペンチルスクシニアミド酸

【0097】

参考例 27B-1 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- [(1-エトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] ウレア

参考例 27B-2 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- [2- (1-ピロリジノ) エチル] ウレア

参考例 27B-3 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2, 2-ジフェニルペンチル] -3- [2- (ジエチルアミノ) エチル] ウレア

参考例 27B-4 : 1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシ



ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (3-アミノプロピル) -  
3-メチルウレア

参考例 2 7 B - 5 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (5-ヒドロキシペンチル  
) ウレア

参考例 2 7 B - 6 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [ 2 - (ジメチルアミノ)  
エチル] - 3 - メチルウレア

参考例 2 7 B - 7 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [ 2 - (メチルアミノ) エ  
チル] - 3 - メチルウレア

参考例 2 7 B - 8 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (2-ヒドロキシエチル)  
- 3 - メチルウレア

参考例 2 7 B - 9 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [ 2 - (アセチルアミノ)  
エチル] ウレア

参考例 2 7 B - 1 0 : 4 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド酪酸エチル

【 0 0 9 8 】

参考例 2 7 B - 1 1 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (3-ヒドロキシプロピ  
ル) ウレア

参考例 2 7 B - 1 2 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (1-ベンジルピペリジ  
ン-4-イル) ウレア

参考例 2 7 B - 1 3 : N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
シピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4 - メチルピペラジン-1-  
カルボキサミド

参考例 2 7 B - 1 4 : 1 N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 4 - ベンジルピペラジン - 1 - カルボキサミド

参考例 2 7 B - 1 5 : 1 N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

参考例 2 7 B - 1 6 : 1 N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - ( トリフルオロアセチルアミノ ) ピロリジン - 1 - カルボキサミド

参考例 2 7 B - 1 7 : 1 N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 4 - ( t - ブトキシカルボキサミド ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

参考例 2 7 B - 1 8 : [ 4 - [ 3 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] ウレイド ] ピペリジノ ] 酢酸エチル

参考例 2 7 B - 1 9 : 1 - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 3 - [ 1 - ( トリフルオロアセチル ) ピペリジン - 4 - イル ] ウレア

参考例 2 7 B - 2 0 : 1 N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 4 - ホルミル - 1 - ピペラジンカルボキサミド

【 0 0 9 9 】

参考例 2 7 B - 2 1 : 1 N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 4 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 1 - ピペラジンカルボキサミド

参考例 2 7 B - 2 2 : 1 N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピペリジノ ] - 2 , 2 - ジフェニルペンチル ] - 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - ピペラジンカルボキサミド

参考例 2 7 B - 2 3 : 1 N - [ 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロ

キシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 4 - (モルホリノカルボニルメチル) - 1-ピペラジンカルボキサミド

【0 1 0 0】

参考例 2 8 B-1 : 3 - [3 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] プロピオン酸

参考例 2 8 B-2 : 4 - [3 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ウレイド] 酪酸

参考例 2 9 B : 1 N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] ビニルスルホンアミド

参考例 3 0 B : 1 N - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 2 - (ピロリジノ) エチルスルホンアミド

参考例 3 1 B : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - [3 - (カルバモイルオキシ) プロピル] ウレア

参考例 3 2 B : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (ピペリジン-4-イル) ウレア

【0 1 0 1】

参考例 3 3 B-1 : 4 - [4 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ] ピペリジノ-4-オキソ酪酸エチル

参考例 3 3 B-2 : N-エチル-4 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ-1-ピペリジンカルボキサミド

参考例 3 3 B-3 : 1 - [5 - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンチル] - 3 - (1-アセチルピペリジン-4-イル) ウレア

参考例 3 3 B-4 : N-エトキシカルボニルメチル-4 - [5 - [4 - (4-ク

ロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル]  
アミノカルボニルアミノ - 1 - ピペリジンカルボキサミド

参考例 33B-5 : 3 - [4 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒド  
ロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノ]  
ピペリジノ - 3 - オキソプロピオン酸エチル

【0102】

参考例 34B-1 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - (1 - エチルピペリジン -  
4 - イル) ウレア

参考例 34B-2 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - [1 - (2 - ヒドロキシエ  
チル) ピペリジン - 4 - イル] ウレア

参考例 34B-3 : 3 - [4 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒド  
ロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] アミノカルボニルアミノピ  
ペリジノ] プロピオン酸エチル

参考例 34B-4 : 1 - [5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンチル] - 3 - [1 - (3 - ヒドロキシプロ  
ピル) ピペリジン - 4 - イル] ウレア

参考例 35B : 1 - [(ピペリジン - 4 - イル) カルボキサミド] - 5 - [4 -  
(4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペ  
ンタン 2 塩酸塩

【0103】

参考例 36B-1 : 1 - [(N - エチルピペリジン - 4 - イル) カルボキサミド  
] - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 -  
ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 36B-2 : 1 - [[N - (エトキシカルボニルメチル) ピペリジン - 4 -  
イル] カルボキサミド] - 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ  
ピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 36B-3 : 1 - [[N - (2 - モルホリノエチル) ピペリジン - 4 - イ

ル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 3 塩酸塩

参考例 3 6 B - 4 : 1 - [ [ N - ( 2 - ジメチルアミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 3 塩酸塩

【 0 1 0 4 】

参考例 3 7 B - 1 : 1 - [ [ ( N - エチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B - 2 : 1 - [ [ ( N - メチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B - 3 : 1 - [ [ ( N - フェニルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B - 4 : 1 - [ [ ( N - ( 4 - クロロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B - 5 : 1 - [ [ N - ( エトキシカルボニルアセチル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B - 6 : 1 - [ [ N - ( 3 - メトキシカルボニルプロピオニル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 塩酸塩

参考例 3 7 B - 7 : 1 - [ [ N - ( ニコチノイル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2 - ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 3 7 B - 8 : 1 - [ [ N - ( 4 - ジメチルアミノブチリル) ピペリジン - 4 - イル] カルボキサミド] - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロ

キシピペリジノ] - 2, 2-ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

【0105】

参考例 38B : 1- [(N-プロピルピペリジン-4-イル) カルボキサミド]  
- 5- [4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ] - 2, 2-  
ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 39B : 1- [[N-3-ピリジルアセチル) ピペリジン-4-イル] カ  
ルボキサミド] - 5- [4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジ  
ノ] - 2, 2-ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

参考例 40B : 1- [[N-エチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル] カル  
ボキサミド] - 5- [4- (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシピペリジノ  
] - 2, 2-ジフェニルペンタン 2 塩酸塩

【0106】

参考例 1C~15C は、特開平 11-71350 号公報に従って製造すること  
ができる。

参考例 1C : 1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-  
-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カル  
バメート

参考例 2C : ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキ  
シピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート

参考例 3C : 1- (N-エチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-ク  
ロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメ  
ート

参考例 4C : 1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェ  
ニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート

【0107】

参考例 5C-1 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-  
-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-クロロエチルオキシカルボニル) ピペリジン  
-4-イル) ウレア

参考例 5C-2 : 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,

,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (アセトキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例5C-3: 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例5C-4: 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (イソニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例5C-5: 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例6C: 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例7C: 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-ピロリジン-1-イル) エチルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) ウレア

参考例8C-1: N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) ニコチンアミド 2塩酸塩

参考例8C-2: 2-クロロエチル (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチルアミノ) カルバメート

参考例9C: 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -4,5-ジヒドロ-2-オキサゾロン

【 0 1 0 8 】

参考例10C-1: 2- (1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) -N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) アセタミド

参考例10C-2: 2- (1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イリデン) -N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) アセタミド

参考例11C-1: N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,

2-ジフェニルペンチル)-2-(ピペリジン-4-イル) アセタミド 2塩酸塩

参考例11C-2: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2, 2-ジフェニルペンチル)-2-(ピペリジン-4-イリデン) アセタミド 2塩酸塩

【0 1 0 9】

参考例12C-1: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-1-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩

参考例12C-2: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-カルボキサミド 3塩酸塩

参考例12C-3: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩

参考例12C-4: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩

【0 1 1 0】

参考例13C-1: 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア 2塩酸塩

参考例13C-2: 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(1-(nicotinoyl)ピペリジン-4-イル)ウレア 3塩酸塩

参考例13C-3: 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-イル)ウレア 3塩酸塩

参考例13C-4: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

参考例13C-5: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビ



ス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア

参考例13C-6: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア

参考例13C-7: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(1-(isonicotinoyl)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

参考例13C-8: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア 塩酸塩

参考例13C-9: 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

参考例14C: N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)アセトアミド 塩酸塩

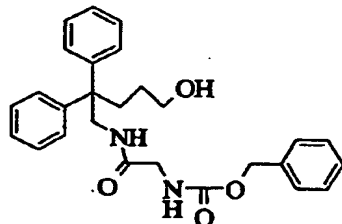
参考例15C: N-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)アセトアミド 塩酸塩

【0111】

参考例 1 D

ベンジル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 8 3】



5-アミノ-4,4-ジフェニルペンタノール(15.8 g)のアセトニトリル(100 ml)溶液に2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)酢酸(13 g)、WSC(14 g)を加えた

。室温で終夜攪拌後、反応液を濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離し、飽和重曹水で洗った後乾燥濃縮した。残さをIPE/酢酸エチルから再結晶して標題化合物(21 g)を得た。

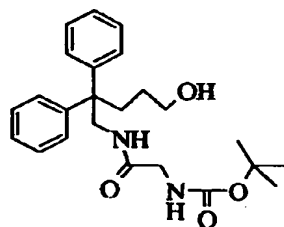
融点：122-123℃。

【0 1 1 2】

#### 参考例2D

tert-ブチル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 8 4】



5-アミノ-4,4-ジフェニルペンタノール(4 g)のアセトニトリル(30 ml)溶液に2-(((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ)酢酸(3.5 g)、WSC(4 g)とトリエチルアミン(5 ml)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応液を濃縮し、残さに酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離し、飽和重曹水で洗った後乾燥濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒；酢酸エチル)して標題化合物(4g)を得た。

油状物：

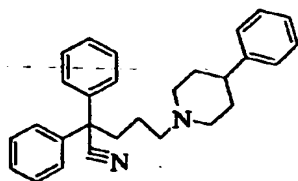
$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.2-1.6 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.802.3 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 3.69 (2H, d), 4.04 (2H, d), 5.0 (1H, br), 5.70(1H,br), 7.1-7.4(10H, m).

【0 1 1 3】

#### 参考例 3 D

2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペンタンニトリル

## 【化 8 5】



5-ブロモ-2,2-ジフェニルペンタンニトリル(9.5 g)のアセトニトリル(100 ml)溶液に、炭酸カリウム(6 g)と4-フェニルピペリジン(4.8 g)加えた。反応液を60℃で一晩攪拌後、濃縮した。残さをIPE/酢酸エチルから再結晶して標題化合物(1 g)を得た。

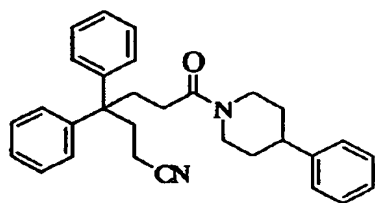
融点：88-89℃。

## 【0114】

## 参考例 4 D

7-オキソ-4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプタンニトリル

## 【化 8 6】



6-シアノ-4,4-ジフェニルヘキサン酸 (5.87g) のジクロロメタン (60 ml) 溶液に塩化チオニル (3.57 g) を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応液にフェニルピペリジン (4.8 g) とトリエチルアミン (5 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液を少しずつ加えさらに室温で1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1~1:1) で溶出し標題化合物 (7.5 g) を得た。

油状物：

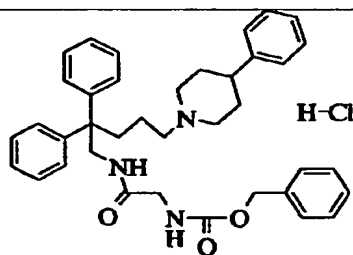
$^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.19-1.95 (4H, m), 1.96-2.08 (4H, m), 2.20-2.79 (6H, m), 2.91 (1H, dt,  $J=2.6, 18.0$  Hz), 3.38-3.52 (1H, m), 4.66-4.80 (1H, m), 7.10-7.38 (15H, m) .

【0 1 1 5】

## 実施例 1

ベンジル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-  
2-オキソエチルカルバメート 塩酸塩

【化 8 7】



トリフェニルホスフィン(520 mg)のアセトニトリル溶液(10 ml)に氷冷下で臭素(320 mg)を加えた。続いて反応液にベンジル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート(0.88 g)のアセトニトリル溶液(10 ml)を滴下した。室温で1時間攪拌後反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒; IPE: 酢酸エチル=1:1)してブロム体を得た。ブロム体のアセトニトリル(20 ml)溶液に4-フェニルピペリジン(320 mg)と炭酸カリウム(300 mg)を加えた。反応液を40℃で終夜攪拌した後、水にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒: 酢酸エチル)しさらに塩酸塩とした後に、酢酸エチル/エタノールから再結晶し、標題化合物(0.56g)を得た。

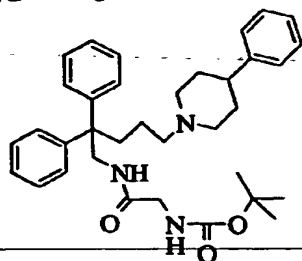
融点: 167-168℃.

【0 1 1 6】

## 実施例 2

tert-ブチル 2-((2,2-ジフェニル-5-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【化 8 8】



tert-ブチル 2-((5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルペンチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートから実施例 1 と同様に合成した。

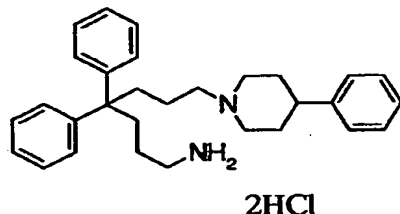
融点：145-146℃

【0 1 1 7】

実施例 3

4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチルアミン 2塩酸塩

【化 8 9】



7-オキソ-4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプタンニトリル(2.2 g)のTHF (20 ml) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (760 mg)のTHF (40 ml) 懸濁液を氷冷下加え、60℃で14時間攪拌した。反応終了後1規定水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり滴下し析出した結晶をろ去後、ろ液を濃縮した。得られた残さを酢酸エチルに溶かし、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さを塩酸塩とし、ジクロロメタン-IPEから再結晶し、標題化合物 (2.0 g) を得た。

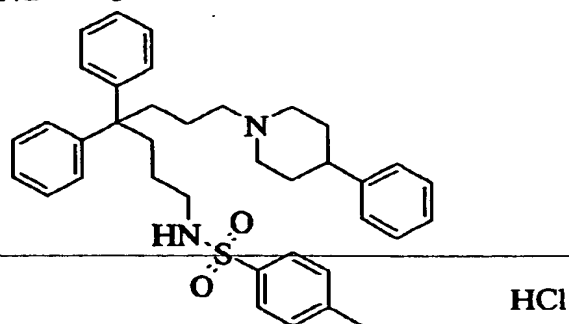
融点： 155-159℃.

【0 1 1 8】

実施例 4

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

【化 90】



4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチルアミン (500 mg) のジクロロメタン (15 ml) 溶液にトリエチルアミン (3 ml)、p-トシルクロリド (209 mg、1.1 mmol) および DMAP (触媒量) を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で精製し、さらに塩酸塩とした後、クロロホルム-IPE で再結晶し、標題化合物 (420 mg) を得た。

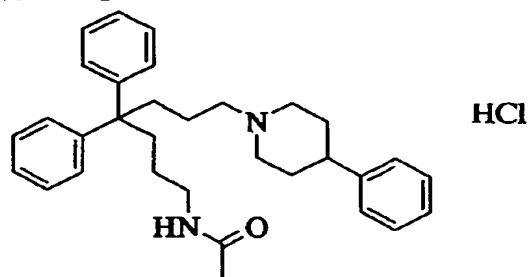
融点： 132-134℃

【0119】

## 実施例 5

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アセタミド 塩酸塩

【化 91】



4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチルアミン (400 mg) のジクロロメタン (15 ml) 溶液にトリエチルアミン (3 ml)、無水酢酸 (102 mg、1 mmol) を氷冷下に加え、室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (1:0~10:1) で溶出して精製した後に、酢酸エチル-IPE から再結晶して標題化合物 (150 mg) を得た。

融点： 80-85℃

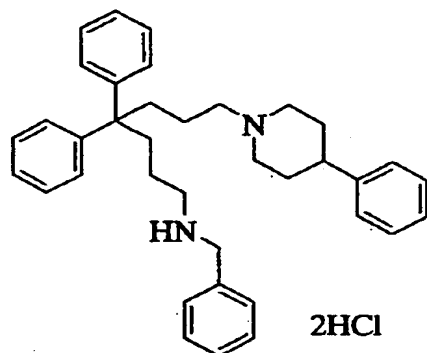
【0120】

実施例 6

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アミン

2塩酸塩

【化92】



4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチルアミン (426 mg)、ベンズアルデヒド (106 mg)、p-トシル酸-水和物 (触媒量) のベンゼン (5 ml) 溶液に無水硫酸マグネシウム (1 g) を加え、50℃で1時間攪拌した。沈殿物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し得られた残さをメタノール (5 ml) に溶解させ水素化ホウ素ナトリウム (38 mg) を加え室温で5分間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (1:0~20:1) で溶出して精製しさらに塩酸塩とした後に、クロロホルム-IPEから再結晶して標題化合物 (350 mg) を得た。

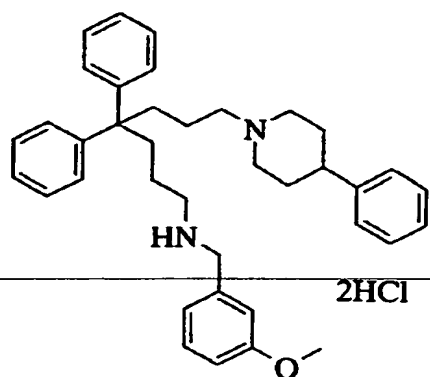
融点： 223-226℃

【0121】

実施例 7

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(3-メトキシベンジル)アミン 2塩酸塩

【化 9 3】



実施例 6 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

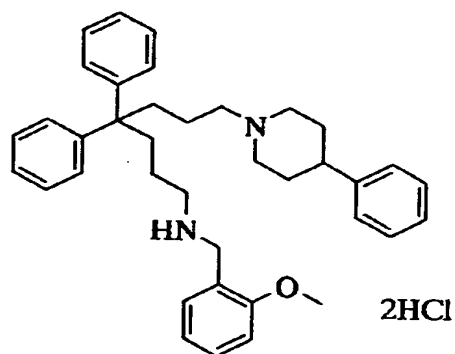
融点： 215-217℃.

【0 1 2 2】

実施例 8

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-メトキシベン  
ジル)アミン 2塩酸塩

【化 9 4】



実施例 6 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

融点： 100-108℃.

【0 1 2 3】

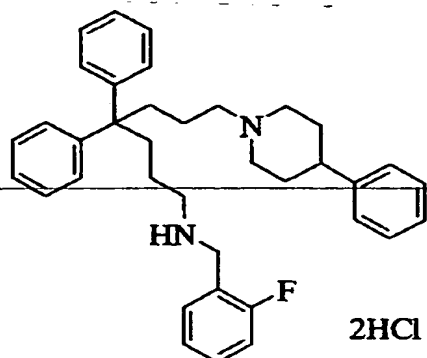
実施例 9

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-フルオロベン



ジル)アミン 2塩酸塩

【化 9 5】



実施例 6 と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE

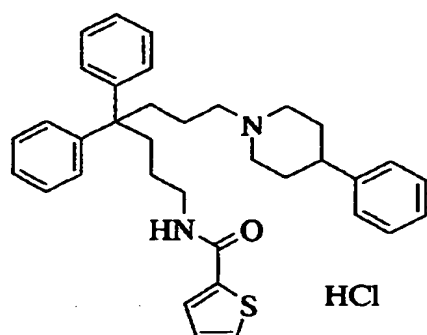
融点：198-200℃.

【0124】

実施例 10

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカル  
ボキサミド 塩酸塩

【化 9 6】



4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチルアミン (426 mg) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え激しく攪拌しながらテノイルクロリド (146 mg) を加えた。30分後有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出し、さらに塩酸塩とし、クロロホルム-IPEから再結晶し、標題化合物 (0.5 g) を得た。

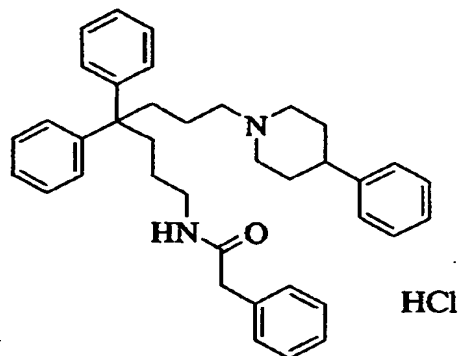
融点： 125-130℃.

【0125】

実施例 11

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-フェニルアセタミド 塩酸塩

【化 97】



実施例 10と同様にして合成した。

再結晶溶媒：クロロホルム-IPE.

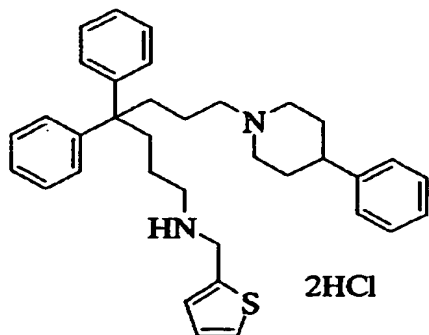
融点： 103-110℃

【0126】

実施例 12

N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-(2-チエニルメチル)アミン 2塩酸塩

【化 98】



N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-2-チオフェンカルボキサミドのフリー体(300 mg)のTHF (5 ml) 溶液に水素化アルミニウムリチ

ウム(114 mg)のTHF (5 ml) 懸濁液を氷冷下に加え、12時間加熱環流した。反応終了後、1規定水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり滴下し、析出した結晶をろ去後、ろ液を濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して標題化合物 (300 mg) をアモルファス晶で得た。得られた化合物の一部を塩酸塩とし、クロロホルム-IPEから再結晶した。

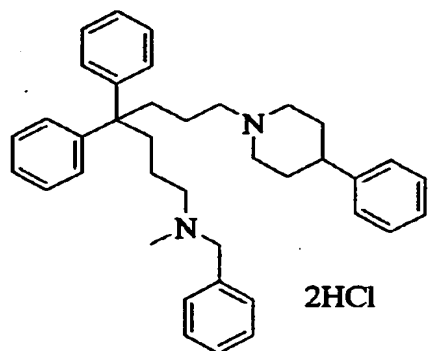
融点： 120-125℃.

【0127】

### 実施例 13

N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)-N-メチルアミン 2塩酸塩

【化99】



N-ベンジル-N-(4,4-ジフェニル-7-(4-フェニル-1-ピペリジノ)ヘプチル)アミン(175 mg)のアセトニトリル (5 ml) -37%ホルマリン (0.3 ml) 溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (31 mg) および酢酸 (0.5 ml) を加え室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して精製し、塩酸塩とした後に、クロロホルム-IPEで再結晶して標題化合物(130mg)を得た。

融点： 115-120℃.

【0128】

### 製剤例 1 A

(1)参考例IIA-45の化合物	10.0g
(2)乳糖	60.0g

(3) コーンスターチ 35.0g

(4) ゼラチン 3.0g

(5) ステアリン酸マグネシウム 2.0g

参考例IIA-45で得られた化合物10.0gと乳糖60.0gおよびコーンスターチ35.0gの混合物を10重量%ゼラチン水溶液30ml（ゼラチンとして3.0g）を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0gと混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出して1000錠のコート錠を得た。

#### 製剤例 2 A

(1) 参考例IIA-45の化合物 10.0g

(2) 乳糖 70.0g

(3) コーンスターチ 50.0g

(4) 可溶性デンプン 7.0g

(5) ステアリン酸マグネシウム 3.0g

参考例IIA-45で得られた化合物10.0gとステアリン酸マグネシウム3.0gを可溶性デンプンの水溶液70ml（可溶性デンプンとして7.0g）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0gおよびコーンスターチ50.0gと混合した。混合物を圧縮して1000錠の錠剤を得た。

【0129】

#### 製剤例 1 B

(1) 参考例4B-2の化合物 10.0g

(2) 乳糖 60.0g

(3) コーンスターチ 35.0g

(4) ゼラチン 3.0g

(5) ステアリン酸マグネシウム 2.0g

参考例4B-2で得られた化合物10.0gと乳糖60.0gおよびコーンスターチ35.0gの混合物を10重量%ゼラチン水溶液30ml（ゼラチンとし

て 3.0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤をミツロウで艶出して 1000 錠のコート錠を得た。

## 【0130】

## 製剤例 2B

(1) 参考例 4B-2 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	70.0 g
(3) コーンスターチ	50.0 g
(4) 可溶性デンプン	7.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

参考例 4B-2 で得られた化合物 10.0 g とステアリン酸マグネシウム 3.0 g を可溶性デンプンの水溶液 70 ml (可溶性デンプンとして 7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 g および コーンスターチ 50.0 g と混合した。混合物を圧縮して 1000 錠の錠剤を得た。

## 【0131】

## 製剤例 1C

(1) 参考例 5C-3 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	60.0 g
(3) コーンスターチ	35.0 g
(4) ゼラチン	3.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

参考例 5C-3 で得られた化合物 10.0 g と乳糖 60.0 g および コーンスターチ 35.0 g の混合物を 10 重量%ゼラチン水溶液 30 ml (ゼラチンとして 3.0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤をミツロ

ウで艶出して 1000 錠のコート錠を得た。

【0132】

製剤例 2C

(1) 参考例 5C-3 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	70.0 g
(3) コーンスターチ	50.0 g
(4) 可溶性デンプン	7.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

参考例 5C-3 で得られた化合物 10.0 g とステアリン酸マグネシウム 3.0 g を可溶性デンプンの水溶液 70 ml (可溶性デンプンとして 7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 g および コーンスターチ 50.0 g と混合した。混合物を圧縮して 1000 錠の錠剤を得た。

【0133】

製剤例 1D

(1) 実施例 1 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	60.0 g
(3) コーンスターチ	35.0 g
(4) ゼラチン	3.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

実施例 1 で得られた化合物 10.0 g と乳糖 60.0 g および コーンスターチ 35.0 g の混合物を 10 重量%ゼラチン水溶液 30 ml (ゼラチンとして 3.0 g) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 g と混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤をミツロウで艶出して 1000 錠のコート錠を得た。

【0134】

製剤例 2D

(1) 実施例 1 の化合物	10.0 g
----------------	--------

(2) 乳糖	70.0 g
(3) コーンスターチ	50.0 g
(4) 可溶性デンプン	7.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 g

実施例 1 で得られた化合物 10.0 g とステアリン酸マグネシウム 3.0 g を可溶性デンプンの水溶液 70 ml (可溶性デンプンとして 7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 g およびコーンスターチ 50.0 g と混合した。混合物を圧縮して 1000 錠の錠剤を得た。

## 【0135】

参考例 1 E ラット脳由来 cDNA を用いた PCR 法による ラット SLC-1 受容体 cDNA の増幅

ラット脳由来 poly (A)<sup>+</sup> RNA (クローンテック社) を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラ RNA PCR ver. 2 キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号: 1 および 2 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅を行なった。合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA 鋳型 5  $\mu$ l、合成 DNA プライマー各 0.4  $\mu$ M、0.25 mM dNTPs、pfu (ストラタジーン社) DNA ポリメラーゼ 0.5  $\mu$ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50  $\mu$ l とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94  $^{\circ}$ C  $\cdot$  60 秒の加熱の後、94  $^{\circ}$ C  $\cdot$  60 秒、60  $^{\circ}$ C  $\cdot$  30 秒、72  $^{\circ}$ C  $\cdot$  150 秒のサイクルを 35 回繰り返し、最後に 72  $^{\circ}$ C で 10 分間反応させた。増幅産物の確認は、0.8% アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

## 【0136】

参考例 2 E PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1 E で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 % の低融点アガロースゲルを用

いて分離し、バンドの部分をカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script<sup>TM</sup> Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) XL-1 Blue（ストラタジーン）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体*E. coli* XL-1 Blue/ラットSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた3クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラットSLC-1タンパク質（配列番号：3）をコードするcDNA配列（Lakaye, B. et al. *Biochim. Biophys. Acta*, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) の5' 側にSal I認識配列が付加し、3' 側にSpe I認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した（配列番号：4）。

【0 1 3 7】

#### 参考例 3 E ラットSLC-1発現CHO細胞の作製

参考例 2 Eで配列が確認されたラット脳由来のSLC-1の全長アミノ酸配列をコードし、5' 側にSal I認識配列が付加し、また3' 側にSpe I認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111 H（Hinuma, S. et al. *Biochim. Biophys. Acta*, Vol. 1219, pp. 251-259 (199



4)記載のpAKK01.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO- SLC-1を構築した。

pAKKO- SLC-1で形質転換したE. coli DH5(トーヨーボー)を培養後、Plasmid Midi Kit(キアゲン社)を用いてpAKKO- SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellPect Transfection Kit(アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr<sup>-</sup>細胞に導入した。10  $\mu$ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に $5 \times 10^5$ または $1 \times 10^6$ 個のCHO dhfr<sup>-</sup>細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM $\alpha$ 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM $\alpha$ 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

#### 【0138】

参考例 4 E 全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-1細胞株の選択

参考例 3 Eで樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate(アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに $2.5 \times 10^4$ 個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、<sup>35</sup>Sラベルした配列番号: 5のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

参考例 5 E ヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来cDNA library (SUPERScript<sup>TM</sup> cDNA Library; GIBCOBRL社)を、Genetrapp<sup>er</sup> cDNA positive selection system (GIBCOBRL社)のマニュアルに従って、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNAにnickを入れた後、エシ

エリヒア コリ エキソヌクレアーゼ IIIで消化することにより、1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA libraryを調製した。

Kolakowski Jr.ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号：6の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1434-1451に相当) の3'末端にbiotin-14-dCTPをTerminal Deoxynucleotidyl Transferaseを用いて付加し、biotin化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA library 4 $\mu$ gを95℃で1分保温した後、氷上で急冷し、biotin化オリゴヌクレオチド20 ngを加え、37℃で1時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL社)を用いて、biotin化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした1本鎖ヒト胎児脳由来cDNAを単離し、Kolakowski Jr.らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) に基づいて作製した配列番号：7の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1011-1028に相当) 50ngをプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2本鎖プラスミドとした。

#### 【0139】

参考例 6 E 単離したヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの塩基配列の決定

参考例 5 Eで得られたプラスミドをELECTROMAX<sup>TM</sup> DH10B<sup>TM</sup> Cellsにエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリン及びX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体E. coli. DH10B/hSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号：8に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列 (配列番号：9) は、Lakayeらの報告 (Lakaye, B. et al. (1998) Bi chem. Biophys. Acta, v l. 1401, pp. 216-220) において、ヒトSLC-1の配列を含むヒト染色

体DNA配列 (accession number:Z86090) をもとにしてラットSLC-1から類推された配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在することを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8を I F O および N I B H に寄託した。

## 【0140】

参考例 7 E ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅

ジントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号：10および11の合成DNAプライマーと配列番号：12および13の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅DNAをヒトSLC-1(S)と、後者の増幅DNAをヒトSLC-1(L)と命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒトSLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミド鋳型5  $\mu$ l、合成DNAプライマー各0.4  $\mu$ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5  $\mu$ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50  $\mu$ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、57℃・60秒、72℃・150秒のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。また、ヒトSLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミド鋳型5  $\mu$ l、合成DNAプライマー各0.4  $\mu$ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5  $\mu$ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50  $\mu$ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・60秒、72℃・3分のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

## 【0141】

参考例 8 E PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDN

## A部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例 7 Eで行なったPCR後の反応産物は0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script<sup>TM</sup> Amp SK<sup>(+)</sup>クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクター-pCR-Script Amp SK<sup>(+)</sup>へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 $\alpha$  competent cell（トヨーボ）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1 (S)の形質転換体*E. coli* DH5 $\alpha$ /hSLC-1(S)とヒトSLC-1 (L)の形質転換体*E. coli* DH5 $\alpha$ /hSLC-1(L)を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：10および11の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：14）およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：12および13の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：15）にそれぞれ一致した。

【0142】

## 参考例 9 E ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の作製

参考例 8 Eで配列が確認されたヒトSLC-1(S)と、ヒトSLC-1(L)が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal Iおよび

Spe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1.1 1Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)を構築した。

pAKKO-hSLC-1(S)およびpAKKO-hSLC-1(L)で形質転換したE. coli DH5 $\alpha$  (トヨコー)を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社)を用いてpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellPfect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr<sup>-</sup>細胞に導入した。10  $\mu$ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5  $\times$  10<sup>5</sup>または1  $\times$  10<sup>6</sup>個のCHO dhfr<sup>-</sup>細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM $\alpha$ 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM $\alpha$ 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。

#### 【0143】

参考例 10 E ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

参考例 9 Eで樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L)株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5  $\times$  10<sup>4</sup>個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、<sup>35</sup>Sラベルした配列番号: 16のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNAseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をT pcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。 mRNA発現量の高い7クローンの中から、特にクロ-

ン番号57を主に用いた。

【0144】

試験例1 被験化合物のGTPγSバインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参考例10Eで得られたヒトSLC-1発現CHO細胞クローン57および参考例4Eで得られたラットSLC-1発現CHO細胞クローン44を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) にヒト、およびラットSLC-1発現CHO細胞( $1 \times 10^8$ 個)を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO<sub>3</sub>、5 mM EDTA、pH 7.5)を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl<sub>2</sub>、100 mM NaCl、1 mM GDP (グアノシン5'-ニリン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1 mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイ バッファーに懸濁し、分注後 -80° Cで保存し、使用の都度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の96穴プレートに、アッセイバッファーで希釈したSLC-1発現CHO細胞膜画分17 μlを分注した後、DMSO溶液で希釈した $3 \times 10^{-10}$  M MCH 2 ml、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2 ml、および [<sup>35</sup>S]-Guanosine5'-(g-thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25 mlを、それぞれ添加した(細胞膜終濃度: 20 mg/ml、[<sup>35</sup>S]-Guanosine5'-(g-thio)triphosphate終濃度: 0.33 nM)。この反応液を25℃で1時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液(50 mM Tris-HCl緩衝液 pH7.5) 300 mlで3回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを50 ml添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率(%)=(化合物と MCHを添加したときの放射活性-DMSO溶液を添加し

たときの放射活性) / (MCHを添加したときの放射活性 - DMSO溶液を添加したときの放射活性) × 100として、結合阻害率(%)から化合物の  $IC_{50}$  値を算出した。結果を〔表1〕に示す。

〔表1〕

化合物	阻害活性( $IC_{50}$ : nM)
参考例IIA-5	100
実施例1	5

【0145】

## 【発明の効果】

化合物(I)またはその塩は、優れたMCH拮抗作用を有しており、メラニン凝集ホルモンに起因する疾患(例えば、肥満症など)の予防・治療剤として有用である。

【0146】

## 【配列表】

[SEQUENCE LISTING]

&lt;110&gt; Takeda Chemisrty Industries, Ltd.

&lt;120&gt; MCH Receptor Antagonist

&lt;130&gt; A99200

&lt;160&gt; 16

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

<400> 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn

1 5 10 15

Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg

20 25 30

Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly

35 40 45

Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala

50 55 60

Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile

65 70 75 80

Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met

85 90 95

Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly

100 105 110

Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe

115 120 125

Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala

130 135 140



Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pr Ser Met Ala

145 150 155 160

Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr

165 170 175

Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val

180 185 190

Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe

195 200 205

Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile

210 215 220

Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala

225 230 235 240

Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg

245 250 255

Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr

260 265 270

Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr

275 280 285

Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser

290 295 300

Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys

305 310 315 320

Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr

325 330 335

Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly

340 345 350

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rat

<400> 4

GTCGACATGG	ATCTGCAAAC	CTCGTTGCTG	TCCACTGGCC	CCAATGCCAG	CAACATCTCC	60
GATGGCCAGG	ATAATCTCAC	ATTGCCGGGG	TCACCTCCTC	GCACAGGGAG	TGTCTCCTAC	120
ATCAACATCA	TTATGCCTTC	CGTGTTTGGT	ACCATCTGTC	TCCTGGGCAT	CGTGGGAAAC	180
TCCACGGTCA	TCTTTGCTGT	GGTGAAGAAG	TCCAAGCTAC	ACTGGTGCAG	CAACGTCCCC	240
GACATCTTCA	TCATCAACCT	CTCTGTGGTG	GATCTGCTCT	TCCTGCTGGG	CATGCCTTTC	300
ATGATCCACC	AGCTCATGGG	GAACGGCGTC	TGGCACTTTG	GGGAAACCAT	GTGCACCCTC	360
ATCACAGCCA	TGGACGCCAA	CAGTCAGTTC	ACTAGCACCT	ACATCCTGAC	TGCCATGACC	420
ATTGACCGCT	ACTTGGCCAC	CGTCCACCCC	ATCTCCTCCA	CCAAGTTCCG	GAAGCCCTCC	480
ATGGCCACCC	TGGTGATCTG	CCTCCTGTGG	GCGCTCTCCT	TCATCAGTAT	CACCCCTGTG	540
TGGCTCTACG	CCAGGCTCAT	TCCCTTCCCA	GGGGGTGCTG	TGGGCTGTGG	CATCCGCCTG	600
CCAAACCCGG	AACTGACCT	CTACTGGTTC	ACTCTGTACC	AGTTTTTCCT	GGCCTTTGCC	660
CTTCCGTTTG	TGGTCATTAC	CGCCGCATAC	GTGAAAATAC	TACAGCGCAT	GACGTCTTCG	720
GTGGCCCCAG	CCTCCCAACG	CAGCATCCGG	CTTCGGACAA	AGAGGGTGAC	CCGCACGGCC	780
ATTGCCATCT	GTCTGGTCTT	CTTTGTGTGC	TGGGCACCCT	ACTATGTGCT	GCAGCTGACC	840
CAGCTGTCCA	TCAGCCGCCC	GACCCTCACG	TTTGTCTACT	TGTACAACGC	GGCCATCAGC	900
TTGGGCTATG	CTAACAGCTG	CCTGAACCCC	TTTGTGTACA	TAGTGCTCTG	TGAGACCTTT	960
CGAAAACGCT	TGGTGTTGTC	AGTGAAGCCT	GCAGCCCAGG	GGCAGCTCCG	CACGGTCAGC	1020
AACGCTCAGA	CAGCTGATGA	GGAGAGGACA	GAAAGCAAAG	GCACCTGAAC	TAGT	1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rat

<400> 5

GCGAAUUGGG	UACCGGGCCC	CCCCUCGAGG	UCGACGGUAU	CGAUAAGCUU	GAUAUCGAAU	60
UCCUGCAGCC	CGGGGGAUCC	GCCCACUAGU	UCAGGUGCCU	UUGC UUUCUG	UCCUCUCCUC	120
AUCAGCUGUC	UGAGCGUUGC	UGACCGUGCG	GAGCUGCCCC	UGGGCUGCAG	GCUUCACUGA	180

CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240  
GCUGUUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

CAACAGCTGC CTCAACCC 18

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

CCTGGTGATC TGCCTCCT 18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Human

<400> 8

TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60  
GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120  
GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180  
CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240  
ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300  
CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360

ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAAGTCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420  
AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480  
CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540  
CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600  
AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660

---

TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720  
CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTTCCCAGGA 780  
GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AACCCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840  
CTGTACCAGT TTTTCCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900  
AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCGCCGCGCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960  
CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020  
GCACCCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCCGCCCGAC CCTCACCTTT 1080  
GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140  
GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTGGT GAAGCCTGCA 1200  
GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260  
AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400> 9

MeT Ser Val Gly Ala MeT Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn

20 25 30

Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro

35 40 45

Gln Pr Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala

50 55 60

Thr Gly Thr Gly Trp Met Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly			
65	70	75	80
Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala			
	85	90	95
Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met			
	100	105	110
Pr Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser			
	115	120	125
Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn			
	130	135	140
Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu			
145	150	155	160
Phe Leu Leu Gly Met Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly			
	165	170	175
Val Trp His Phe Gly Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp			
	180	185	190
Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Ala Ile			
	195	200	205
Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg			
	210	215	220
Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser			
225	230	235	240
Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe			
	245	250	255
Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr			
	260	265	270
Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu			
	275	280	285
Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg Met			

290	295	300
Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr		
305	310	315
Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val		320
325	330	335

---

Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser		
340	345	350
Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu		
355	360	365
Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys		
370	375	380
Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln		
385	390	395
Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg		400
405	410	415
Thr Glu Ser Lys Gly Thr		
420		

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C 31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C 31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 12

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 13

AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400> 14

GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT 60

GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC 120

ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTGGGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC 180

TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC 240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC	300
ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC	360
ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC	420
ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT	480
GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG	540
<hr/>	
TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATACGCCTG	600
CCCAACCCAG ACACTGACCT CTACTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC	660
CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA	720
GTGGCCCCCG CCTCCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC	780
ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC	840
CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC	900
TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTT	960
CGCAAACGCT TGGTCCTGTC GGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC	1020
AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT	1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG	60
CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCTTCCC AACTGCGGGG CTTGCGCTCC	120
GGGACAAAGT GGCAGGCGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC	180
TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC	240
CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC	300
ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCGGCAC	360
CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAAGTC CACGGTCATC TTCGCGGTCG TGAAGAAGTC	420
CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA	480
TCTCCTCTTT CTCCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG	540
GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC	600



CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660  
 CTCTTCCACG AAGTTCCGGA AGCCCTCTGT GGCCACCCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGGC 720  
 CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780  
 AGGTGCAGTG GGCTGCGGCA TACGCCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTTAC 840  
 CCTGTACCAG TTTTTCCTGG CCTTTGCCCT GCCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900

---

GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCCTCAGT GGCCCCCGCC TCCCAGCGCA GCATCCGGCT 960  
 GCGGACAAAG AGGGTGACCC GCACAGCCAT CGCCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020  
 GGCACCCTAC TATGTGCTAC AGCTGACCCA GTTGTCCATC AGCCGCCCCA CCCTCACCTT 1080  
 TGTCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140  
 TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCCTGTCCG TGAAGCCTGC 1200  
 AGCCCAGGGG CAGCTTCGCG CTGTCAGCAA CGCTCAGACG GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260  
 AAGCAAAGGC ACCTGAACTA GTT 1283

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Human

<400> 16

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGCUCUAGCC CACUAGUUCA GGUGCCUUUG 60  
 CUUUCUGUCC UCUCUCUGUC AGCCGUCUGA GCGUUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120  
 GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUGCGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 180  
 ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCCAAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG 240  
 ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AACUGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 300  
 GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCGAUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 360  
 CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCCACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 420

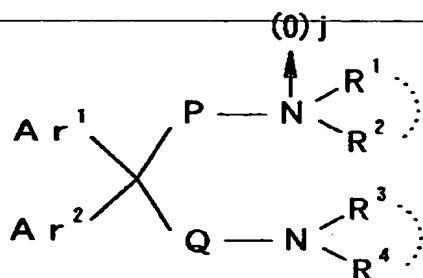
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたメラニン凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】 式

【化 1】



〔式中、 $\text{Ar}^1$ 及び $\text{Ar}^2$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、P及びQは炭素鎖中にエーテル状酸素または硫黄を含んでいてもよい2価の脂肪族炭化水素基を、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^3$ は(i)アシル基又は(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^4$ は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよいアルキル基又は(iii)置換基を有していてもよいアルキルカルボニルを、 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ あるいは $\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい単環性もしくは縮合性含窒素複素環基を形成していてもよく、jは0又は1を示す、〕で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

---

1. 変更年月日	1992年 1月22日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名	武田薬品工業株式会社

